

Курс

**GMP и чистые
помещения**

VS07-XL-A-SK01

27 - 28 октября 2004 г.

Vilnius, Lithuania



Company G.M.Project s.r.o. is registred by
EUROPEAN COMMISSION, External Economic Relations, Central Consultancy Register
PHARE/TACIS, 32, rue FRANKLIN, 1040 BRUSSELS, BELGIUM, Reg.No.CZE - 19216

1. Содержание

2. Программа курса	2
3. Лекторы	3
I. Принципы надлежащей производственной практики лекарственных средств	5
II. Помещения и оборудование для производства лекарственных средств	42
III. Требования к стерильному производству	56
IV. Стандарты ИСО для чистых помещений	66
V. Проект чистых зон	75
VI. Элементы чистых зон	84
VII. Переодевание персонала для работы в чистых зонах	96
VIII. Поведение персонала в чистых зонах	104
IX. Очистка и санитарная обработка чистых зон	111
X. Квалификация системы приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования (HVAC) и чистых помещений	125

2. Программа курса

27. 10. 2004

08:30	Введение	
08:45	Принципы надлежащей производственной практики лекарственных средств	(GMP38)
10:30	Перерыв (кофе, чай)	
11:00	Помещения и оборудование для производства лекарственных средств	(GMP53)
12:30	Обед	
13:30	Требования к стерильному производству	(GMP04)
14:30	Перерыв (кофе, чай)	
14:45	Стандарты ИСО для чистых помещений	(CR07)
15:45	Перерыв (кофе, чай)	
16:00	Проект чистых зон	(CR02)
17:00	Окончание первого дня курса	

28. 10. 2004

08:30	Элементы чистых зон	(CR11)
09:30	Перерыв (кофе, чай)	
10:00	Переодевание персонала для работы в чистых зонах	(CR03)
11:00	Перерыв (кофе, чай)	
11:30	Поведение персонала в чистых зонах	(CR08)
12:30	Обед	
13:30	Очистка и санитарная обработка чистых зон	(CR05)
14:30	Перерыв (кофе, чай)	
15:00	Квалификация системы приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования (HVAC) и чистых помещений	(CR06)
16:30	Окончание второго дня курса	

3. Лекторы

Д-р Зденек Павелек, к.т.н. Один из соучредителей фирмы „G.M.Project”. Закончил факультет естественных наук университета им. Палацкого в городе Оломоуц по специальности химия. По окончании учебы начал работать в отделе разработок и развития фармацевтического предприятия „Galena”. К его задачам относился вопрос стабильности лекарственных средств, валидация аналитических методов и производства, а также компьютерная обработка информации. В 1991 году с успехом закончил аспирантуру на кафедре физической химии университета им. Масарика в городе Брно.

В 1992 году вместе со своими сотрудниками на предприятии „Galena” начал создавать систему гарантии качества, принимал участие в создании системы GMP. Фундаментальные знания получил путем обучения на курсах тренинга для „Уполномоченных лиц” в фирме „David Begg Associates” в Великобритании. Практический опыт из области введения системы качества углублял в ходе консультаций с консультантами фирмы „David Begg Associates”.

В фирме „G.M.Project” работает как консультант и обучающий в области введения систем качества и обучения персонала. В области валидации, которую проводит фирма „G.M.Project” занимается в первую очередь валидацией процесса.

Инж. Иржи Монинец

Один из соучредителей фирмы „G.M.Project”. Закончил Политехнический институт в городе Брно по специальности конструкция машин и оборудования. По окончании учебы работал на должности ИТР в фармацевтической фирме, руководил отделом инвестиционного развития фирмы, а позднее был членом руководства фирмы, отвечающий за техническую часть фирмы и GMP.

В течение последних лет работы в фармацевтической фирме создавал вместе с остальными сотрудниками систему GMP, охватывающую все сферы деятельности фирмы. Знания и опыт приобрел с одной стороны прохождением специализированного обучения на курсах в Великобритании, с другой стороны – под руководством консультантов фирмы „David Begg Associates” и фирмы „Boston Consulting Group”, которая занималась решением проблематики концепции и стратегии фирмы. Большой практический опыт приобрел в ходе контактов с рядом западноевропейских фармацевтических фирм, с которыми его фирма-матка обсуждала возможности продажи части фирмы в рамках приватизации.

Вместе с группой сотрудников, с которыми работал в течение последних лет, учредил фирму „G.M.Project”, которая занимается практическим решением проблематики GMP на основании Директив Европейского Союза по GMP.

I. Принципы надлежащей производственной практики лекарственных средств

Введение

В Европейском Союзе (ЕС) область управления лекарственными средствами описана посредством директив и руководств, которые издаются в форме обязательных к исполнению правил, названных *„The Rules Governing Medicinal Products in the European Community“* („Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Сообществе „, ниже по тексту - „Правила ...“). Начиная с 1989 года Правила издаются в форме отдельных томов (volumes), а на сегодняшний день уже существует девять основных томов и целый ряд приложений, которые постоянно пересматриваются и совершенствуются в соответствии с требованиями времени.

Основная предпосылка для производства лекарственных средств – создание системы обеспечения фармацевтического качества высокого уровня, составной частью которой является также и соблюдение общих и специфических, в зависимости от объема производства и контроля, требований надлежащей производственной практики (GMP). Требования приведены в томе IV „Правил ...“ под названием *„Надлежащая производственная практика лекарственных средств guide to Good manufacturing practice for medicinal products“* („Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств „, ниже по тексту - „Руководство ...“). Введение в „Руководство ...“ рассматривает также и вопрос отношения к другим системам качества:

„Признано, что существуют приемлемые методы, отличающиеся от описанных в руководстве, с помощью которых возможно осуществление принципов обеспечения качества. Руководство не должно ограничивать или сдерживать развитие любых новых концепций или технологий, которые прошли валидацию и которые гарантируют уровень обеспечения качества по крайней мере равный уровню, установленному в данном руководстве.“

Руководство по GMP

В настоящей лекции будут рассмотрены только общие требования GMP, которые описаны в первых девяти главах „Руководства“, т.е.:

Специальная терминология – определение понятий

- Глава:
1. Управление качеством
 2. Персонал
 3. Помещения и оборудование

4. Документация
5. Технологический процесс
6. Контроль качества
7. Производство и анализ по контракту
8. Рекламации и отзыв продукции
9. Самоинспекция

Кроме того, принимаются специальные приложения к Европейскому руководству, которые посвящены особым требованиям GMP по производству, контролю и оптовой торговле специфической лекарственной продукцией. На сегодняшний день были изданы следующие Приложения:

1. Производство стерильных лекарственных средств
2. Производство биологических лекарственных средств для человека
3. Производство радиофармацевтических препаратов
4. Производство лекарственных средств для ветеринарии кроме иммунологических
5. Производство иммунологических лекарственных средств
6. Производство медицинских газов
7. Производство лекарственных средств из растительного сырья
8. Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов
9. Производство жидкостей, кремов и мазей
10. Производство герметичных дозированных аэрозолей для ингаляций
11. Компьютеризированные системы
12. Применение ионизирующих излучений в производстве лекарственных средств
13. Надлежащая производственная практика для исследуемых лекарственных средств
14. Производство препаратов, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы
15. Квалификация и валидация
16. Утверждение (сертификация) и выдача разрешения на реализацию серии Уполномоченным лицом
17. Выдача разрешений на реализацию по параметрам

18. Надлежащая производственная практика для активных фармацевтических ингредиентов (лекарственных веществ)

В Чешской Республике перечисленные требования были опубликованы в Руководстве СУКЛа за номером VYR32.

Специальная терминология - определение понятий

Производство и контроль **Производство** (Manufacture) – все операции по закупке сырья и продукции, изготовлению, контролю качества, выдаче разрешения на реализацию, хранению, распространению (оптовой реализации) лекарственных средств и по относящимся к ним контролю.

Методики (Procedures) – описание операций, которые должны быть выполнены, мер предосторожности, которые должны быть приняты, и мероприятий, которые следует осуществить, прямо или косвенно относящихся к производству лекарственных средств.

Технологический процесс или изготовление (Production) – все операции, связанные с приготовлением лекарственного средства, начинающиеся с получения сырья, затем обработки и упаковки, завершающиеся получением готовой продукции.

Упаковка (Packaging) [adjustace /адьюстация/ – чешский термин] – все операции, включая наполнение и маркировку, которым подвергают нерасфасованную продукцию, чтобы она стала готовой продукцией.

Стерильное наполнение, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку первичные упаковки наполняются нерасфасованной продукцией, но окончательно не упаковываются. Нерасфасованная продукция в данном случае – это лекарственное средство после наполнения в первичную упаковку.

Карантине (Quarantine) – статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированной физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение о выдаче разрешения на их реализацию или в отказе в нем.

Межоперационный контроль /Контроль в процессе производства – производственный контроль/ (In-Process Control) – проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях его контроля и при необходимости регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль окружающей среды и оборудования может также рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

Баланс (Reconciliation) – соотношение между количеством продукции или веществ и материалов, произведенных или использованных теоретически и фактически, обязательно принимая во внимание обычное отклонение.

Переработка (Reprocessing) - переработка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса так, чтобы ее качество могло стать приемлемым, посредством одной или нескольких дополнительных операций.

Регенерация /Восстановление/ Oprnovný zpracovbní (Recovery) – введение всех или части предыдущих серий требуемого качества в другую серию на определенной стадии производства.

Возврат (Return) – отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного средства независимо от того, если у него есть или отсутствует дефект качества.

Материалы

Исходное сырье (Starting Material) – любое вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства за исключением упаковочных материалов.

Упаковочный материал (Packaging Material) – любой материал, используемый при упаковке лекарственного средства, исключая любую внешнюю упаковку для транспортировки или отгрузки. Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным соответственно тому, предназначены они для непосредственного контакта с препаратом или нет.

Промежуточная продукция (Intermediate Product) – частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие производственные этапы прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

Нерасфасованная продукция (Bulk Product) – любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением наполнения или же окончательной упаковки.

Готовая продукция (Finished Product) – лекарственное средство, которое прошло все стадии изготовления, включая укладку в окончательную упаковку.

Серия (Batch/Lot) – определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на однородность продукции.

Для завершения некоторых этапов производства иногда необходимо разделить серии на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии. В случае непрерывного

производства серия должна соответствовать определенной части продукции, которая характеризуется предусмотренной однородностью.

В отношении контроля готовой продукции принята следующее определение серии: При контроле готовой продукции считается, что к серии готового лекарственного средства относятся все единицы данной лекарственной формы, которые произведены из одного исходного вещества и прошли одну и ту же серию производственных операций или операцию по стерилизации, или при непрерывном технологическом процессе все единицы, произведенные в данный период времени.

Номер серии (Batch / Lot Number) - характерная комбинация цифр и/или букв, которая специфически идентифицирует серию.

Помещения

Чистая зона (Clean Area) – зона, в которой контролируется окружающая среда на наличие контаминирующих частиц и микроорганизмов, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

Чистая/изолированная зона (Clean/Contained Area) – зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что одновременно может быть использована как чистая зона и изолированная зона.

Контролируемая зона (Controlled Area) – зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что возможно выполнение некоторых опытов по контролю внесения возможной контаминации и последствий случайного выпуска живых организмов. Уровень осуществляемого контроля должен зависеть от природы организма используемого в процессе. Как минимум, зона должна эксплуатироваться при отрицательном давлении по отношению к близлежащей внешней окружающей среде и позволять эффективно устранять минимальные количества находящихся в воздухе контаминантов.

Изолированная зона (Contained Area) – зона, построенная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха), чтобы предотвратить контаминацию внешней окружающей среды биологическими агентами изнутри зоны.

Воздушный шлюз (Air Lock) – ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между

этимися помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначаются и используются для перемещения людей или материалов.

Перекрестная контаминация (Cross Contamination) – загрязнение сырья или продукции другим сырьем или продукцией.

Квалификация и валидация **Калибровка** (Calibration) – ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения, или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонных образцов или референтного материала.

Квалификация (Qualification) – действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно предоставляет ожидаемые результаты. Понятие „валидация” является более широким и иногда включает в себя понятие „квалификация”.

Валидация (Validation) – действия, доказывающие в соответствии с принципами GMP, что какая-либо методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам.

Уровень тревоги (Alert Limit) – установленный критерий, который дает своевременное предупреждение возможного смещения в сторону от нормальных условий и требует последовательного расследования, но не обязательно необходимости корректирующих действий.

Уровень действия (Action Limit) – установленный критерий, выход за пределы которого требует ускоренных последовательных и корректирующих действий.

1. Обеспечение качества

Обеспечение качества (QA) – это совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению. Система обеспечения качества, таким образом, включает и GMP, и контроль качества (QC); она подлежит комплексному документированию и текущему контролю.

- Для системы обеспечения качества необходимо наличие достаточного числа компетентных работников, соответствующие рабочие помещения и оборудование.
- Производитель должен выпускать лекарственные средства:
 - соответствующие задуманному назначению
 - не создающие угрозы для здоровья пациентов, т.е.,
 - безопасные

- эффективные
- качественные

Держатель решения о регистрации должен, кроме прочего, гарантировать, что лекарственные препараты соответствуют требованиям по регистрации.

- QA – основные требования
 - I. лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований GMP и GLP
 - II. операции по производству и контролю качества ясно специфицированы и соответствуют принципам GMP
 - III. четко определены ответственность и обязанности руководства
 - IV. осуществлены мероприятия по производству, поставке и использованию надлежащего исходного сырья и упаковочных материалов
 - V. проведен весь необходимый контроль промежуточной продукции, ИРС и валидация
 - VI. готовая продукция производится и контролируется в соответствии с заранее установленными методиками
 - VII. лекарственные средства не будут проданы и поставлены до того, как QP не удостоверит, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями торговой лицензии и любыми другими предписаниями в отношении изготовления, контроля и реализации лекарственных средств
 - VIII. хранение, дистрибуция и последующее обращение с лекарственными средствами выполняются таким образом, чтобы гарантировать их качество в течение всего срока годности
 - IX. имеется методика проведения самоинспекции и/или аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность системы обеспечения качества

GMP

GMP является частью обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями торговой лицензии или спецификации на эту продукцию.

- GMP – основные требования
 - I. все производственные процессы должны быть четко определены и систематически пересматриваться,

- чтобы была продемонстрирована возможность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями
- II. критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию
 - III. должны быть в наличии все средства для GMP, включая:
 - a) обученный персонал, имеющий необходимую квалификацию
 - b) соответствующие помещения и площади
 - c) необходимое оборудование и его правильное обслуживание
 - d) соответствующие исходные материалы и упаковочные материалы
 - e) утвержденные методики и инструкции
 - f) соответствующие складские помещения и транспорт
 - IV. инструкции и методики наглядные, четкие и целенаправленные
 - V. операторы проходят обучение и подготовку
 - VI. протоколы подтверждают соблюдение всех шагов процесса, предполагаемого качества и количества продукции; отклонения протоколируются и исследуются
 - VII. протоколы производства и дистрибьюции позволяют проследить исчерпывающую историю определенной серии, сохраняются в понятной и доступной форме
 - VIII. дистрибьюция лекарственных препаратов должна свести к минимуму риск снижения их качества
 - IX. создана система отзыва любой серии продукции из дистрибьюторской сети
 - X. рассматриваются рекламации на проданную продукцию, изучаются причины дефектов и принимаются меры для предотвращения подобных случаев

QC

Контроль качества – это та часть GMP, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на реализацию готовой продукции.

- QC – основные требования

- I. наличие надлежащих помещений и оборудования, обученный персонал и утвержденные методики для:
 - отбора проб
 - контроля и испытаний
 - контроля окружающей рабочей среды
- II. отбор проб осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом QC
- III. методы испытаний проходят валидацию
- IV. протоколы документально подтверждают, что все требуемые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены; любые отклонения полностью запротоколированы и расследованы
- V. в состав готовой продукции входят лекарственные вещества, соответствующие торговой лицензии по качественному и количественному составу, она имеет требуемую чистоту, помещена в надлежащие упаковки и правильно маркирована
- VI. составляются протоколы по результатам контроля и испытаний и дается оценка соответствия готовой продукции спецификации; оценка продукции включает контроль и оценку производственной документации и отклонений
- VII. ни одна серия готовой продукции не может быть отпущена на реализацию до того, как QR даст на эти письменное разрешение
- VIII. сохраняется достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и готовой продукции (для потребностей проведения нового испытания) в окончательной упаковке (кроме исключительно больших упаковок)

Инспекция качества продукции Требование по проведению регулярных инспекций качества изготавливаемой продукции была включена в требования GMP дополнительно. В рамках такой инспекции должны быть разработаны годовые обзоры, которые будут содержать:

- инспекцию используемого сырья, особенно из новых источников
- инспекцию критических результатов ИРС и готовой продукции
- инспекцию всех не соответствующих спецификации серий
- инспекцию всех критических отклонений и несоответствий (включая их расследование)

- инспекцию всех изменений в процессе или анализах
- инспекцию любых представленных/разрешенных/отклоненных изменений в регистрации (в том числе и досье для третьих стран)
- инспекцию результатов программы мониторинга стабильности
- инспекцию всей отбракованной, рекламированной или отозванной в связи с несоответствующим качеством продукции (включая и экспорт)
- инспекцию адекватности корректирующих действий
- инспекцию обязательств по новым зарегистрированным наименованиям продукции
- список провалидированных методов и дату их ревалидации
- список квалифицированных приборов и их реквалификацию

2. Персонал

Организация и функционирование любых систем качества, также, как и GMP зависят от людей. Системы внедряют, поддерживают в рабочем состоянии и совершенствуют только люди.

Организация

- достаточное количество сотрудников с нужной квалификацией и практическим опытом работы
- круг обязанностей любого сотрудника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить риск снижения качества продукции
- организационная схема
- письменные должностные инструкции (полномочия, ответственность)
- не допускается наличие неохваченных сторон GMP, но также и необъясненного дублирования сфер ответственности руководящего персонала
- руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга
- должна быть представлена должность Уполномоченного лица

Обязанности

- Уполномоченное лицо (QP)
 - а) должно ручаться, что каждая серия лекарственных средств, выпущенных в ЕС, произведена и испытана/проверена в соответствии с директивами и решением о регистрации (торговой лицензией)

- b) должно ручаться, что каждая импортированная серия лекарственных средств, произведенных вне ЕС, была надлежащим образом проконтролирована в стране –импортере
- c) должно зафиксировать в реестре или эквивалентном документе выдачу любого разрешения на реализацию
- владелец лицензии на производство должен постоянно пользоваться услугами QR
- обязанности QR могут быть переданы только другому QR
- руководитель производственного отдела
 - I. обеспечивает производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией
 - II. утверждает инструкции и обеспечивает их строгое выполнение
 - III. обеспечивает контроль протоколов производства серии
 - IV. обеспечивает проведение технического обслуживания и ремонта
 - V. обеспечивает проведение соответствующей валидации
 - VI. обеспечивает проведение обучения и подготовки персонала
- в обязанности руководителя отдела контроля качества входит обычно следующее
 - I. одобрять или отклонять (отбраковывать) исходное сырье, упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию
 - II. оценивать протоколы контроля серий
 - III. обеспечивать проведение всех необходимых испытаний
 - IV. утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие методики отдела контроля качества - QC
 - V. утверждать кандидатуры аналитиков, привлекаемых к работе по контракту, и осуществлять за ними надзор
 - VI. контролировать состояние техобслуживания своего отдела, помещений и оборудования
 - VII. обеспечивать проведение соответствующей валидации
 - VIII. обеспечивать проведение обучения и подготовки персонала

- руководители производственного отдела и отдела контроля качества совместно обеспечивают
 - утверждение инструкций, методов и других документов
 - регулярный надзор и контроль за окружающей средой на производстве
 - соблюдение правил гигиены
 - валидацию процессов
 - обучение и тренинг
 - утверждение поставщиков исходного сырья и контроль за ними
 - утверждение производителей, работающих по контракту, и надзор за ними
 - определение условий хранения и надзор за ними
 - сохранение протоколов
 - надзор за соблюдением требований GMP
 - инспектирование, расследование дефектов и взятие проб в целях проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции

Обучение

- обучение персонала, который должен находиться в производственных зонах или контрольных лабораториях
- основное обучение по теории и практике GMP
- специальное обучение в соответствии с должностными обязанностями
- периодические повторяемое обучение
- регулярная проверка практических результатов обучения
- программы обучения и тренингов, утвержденные руководителями отделов
- протоколы проведенного обучения и тренинга
- специальное обучение персонала, работающего в зонах, где контаминация представляет серьезную опасность для качества
- посетители или не прошедшие обучение сотрудники не должны допускаться в зоны производства или контроля качества; если это неизбежно, то они должны предварительно пройти инструктаж по гигиеническим требованиям к персоналу и использованию защитной одежды. За ними необходим тщательный надзор
- вопросы обеспечения качества (QA) и его приложение на практике

Гигиена

- программы по гигиене должны описывать методики, касающиеся
 - состояние здоровья

- соблюдения гигиенических правил
- одежды персонала
- каждый поступающий на работу должен прийти медицинское обследование. После первого медицинского обследования последующие проводятся в тех случаях, когда это необходимо для работы или здоровья персонала
- должны быть в наличии инструкции, в соответствии с которыми обеспечивается информированность производителя о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции
- ни один сотрудник с инфекционными заболеваниями или открытыми ранами на открытых участках тела не может быть занят в производстве лекарственных средств
- каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную одежду, соответствующую выполняемым им операциям
- в производственных зонах, зонах хранения и контрольных лабораторий запрещается есть, пить, жевать жевательную резинку или курить
- в производственных зонах, зонах хранения и контрольных лабораторий запрещается хранить еду, напитки, табачные изделия или личные лекарственные средства
- должны быть запрещены все нарушающие гигиенические требования действия, если они могут неблагоприятно повлиять на качество продукции
- следует избегать прямого контакта между руками оператора и открытой продукцией
- следует избегать прямого контакта между руками оператора и любой частью оборудования, контактирующей с продукцией
- персонал должен быть обучен правилам применения средств для мытья рук

3. Помещения и оборудование Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспособлять и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

Помещения

- расположены в среде с минимальным риском контаминации
- ремонт и эксплуатация не должны представлять опасности для качества продукции
- уборка или же дезинфекция в соответствии с СОПами
- освещение, температура, влажность и воздухообмен должны быть соответствующими для лекарственного средства и/или точной работы оборудования
- защита от проникновения насекомых или животных
- меры, предотвращающие вход посторонних лиц
- зоны производства, хранения и QC не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает

Производственные помещения

- создание отдельных, закрытых технологических комплексов, предназначенных для производства определенных лекарственных средств (сильно сенсibiliзирующие вещества, биологические препараты)
- изготовление некоторой продукции (определенные антибиотики, гормоны, цитотоксины, сильнодействующие лекарственные вещества и продукция немедицинского назначения) не должно осуществляться на одном и том же оборудовании; в исключительных случаях допускается возможность производства по кампаниям (валидация)
- запрещается производство ядов технического назначения (пестициды, гербициды) в помещениях, используемых для производства лекарственных средств
- планировка помещений должна соответствовать логической последовательности операций производственного процесса и требуемым уровням чистоты
- сведение к минимуму риска подмены, перепутывания
- сведение к минимуму риска пропуска или неправильного выполнения шага производственного процесса
- исключение перекрестной контаминации
- внутренние поверхности комнат, в которых материалы подвержены воздействию окружающей среды:
 - должны быть гладкими, без трещин и щелей на стыках
 - от них не должны отделяться частицы
 - должны легко и эффективно очищаться и при необходимости дезинфицироваться

- рабочие трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и кондиционеры и другие системы должны быть спроектированы и исполнены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку
- доступ для техобслуживания должен быть вне производственных зон
- стоки должны быть соответствующих размеров с предусмотренными сифонами
- следует по возможности избегать открытых сливных желобов (если они необходимы, то должны быть неглубокими для простоты очистки и дезинфекции)
- эффективная вентиляция, наличие средств для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) соответственно обрабатываемой продукции, производимым операциям и внешней окружающей среде
- развеска исходного сырья должна проводиться в отдельной комнате
- специальные меры для предотвращения перекрестной контаминации и для облегчения очистки в тех случаях, где происходит образование пыли
- помещения для упаковки должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать путаницы или перекрестной контаминации
- достаточное освещение (оптический контроль)
- ИРС можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса

Складские помещения

- достаточная вместительность, упорядоченное хранение материалов:
 - в карантине
 - разрешенных для реализации
 - отбракованных
 - возвращенных или рекламируемых
- обеспечение надлежащих условий хранения
- контроль за условиями хранения (Т или RH)
- защита материалов от воздействия погодных условий (зоны приемки)
- возможность очистки материала перед складированием
- отдельные зоны и контролируемый доступ лиц в зону карантинного хранения либо другая, равноценная система защиты материала
- отдельная зона для отбора проб исходного сырья с предотвращением контаминации и/или перекрестной контаминации

- изолированные зоны для отбракованных, рекламированных или возвращенных материалов или продукции
 - сильнодействующие исходные вещества или продукцию следует хранить в безопасных зонах, защищенных от попадания посторонних лиц
 - безопасное хранение печатных упаковочных материалов в зонах, защищенных от попадания посторонних лиц
- Зона контроля качества*
- лаборатории по контролю качества - QC должны быть отделены от производственных зон
 - отделенные лаборатории по контролю биологических, микробиологических препаратов и радиоизотопов
 - достаточно просторные лаборатории во избежание путаницы и перекрестной контаминации
 - достаточно просторные помещения для хранения образцов и протоколов
 - отдельные комнаты для защиты чувствительных приборов
 - специальные требования по работе с биологическими и радиоактивными образцами
- Вспомогательные зоны*
- комнаты отдыха у столовые должны быть отделены от других зон
 - раздевалки, умывальные и туалеты по числу сотрудников
 - туалеты не должны непосредственно сообщаться с производственными и складскими зонами
 - мастерские, отделенные от производственных зон
 - запасные части и инструменты хранятся в специально выделенных комнатах или шкафах
 - хорошо изолированные помещения, в которых содержатся лабораторные животные
- Оборудование*
- следует проектировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению
 - работы по ремонту и техобслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции
 - простота и тщательность очистки в соответствии с СОП
 - следует хранить только в чистом и сухом состоянии
 - моющие средства и приспособления для очистки не должны быть источником контаминации
 - установка оборудования должна предотвращать риск ошибок или контаминации
 - части оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или

абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции

- весы и измерительные с соответствующим диапазоном и точностью
- измерительные средства, весы, записывающие и контрольные приборы подлежат регулярной метрологической проверке и калибровке с соответствующими протоколами
- стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержимого и направления потока
- распределители должны проходить санитарную обработку (СОП, уровни действия – пределы по микробной контаминации, меры в случае их превышения)
- ясная маркировка неисправного оборудования или же его удаление из производственных зон и зон контроля

4. Документация

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества. Ясно написанная документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения и позволяет проследить историю серии. Спецификации, производственные рецептуры и инструкции, методики и протоколы не должны содержать ошибок и должны быть в наличии в письменном виде.

Определения

- *Спецификации* подробно описывают требования, которым должны соответствовать продукция, исходные материалы, упаковочные материалы или материалы, получаемые в ходе производства продукции.
- *Производственные рецептуры* содержат сведения обо всем используемом исходном сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по упаковке.
- *Стандартные операционные процедуры* приводят указания для выполнения определенных операций, например, очистки, переодевания, контроля окружающей среды, отбора проб, испытаний, эксплуатации оборудования.
- *Протоколы* документально подтверждают историю каждой серии продукции, включая ее распространение, и также все важные обстоятельства, от которых зависит качество готовой продукции.

Общие положения

- документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены; они должны строго соответствовать регистрационной документации
- документы должны быть утверждены, подписаны и датированы уполномоченными на это лицами

- содержание документов должно быть однозначным; их название, тип и назначение должны быть ясно изложены
- расположение документов должно быть упорядоченным для облегчения контроля
- копии должны быть ясными и разборчивыми
- копирование рабочих документов с оригинала на должно приводить к ошибкам
- документы следует регулярно пересматривать и актуализировать
- должна существовать система, предотвращающая обращение утративших силу документов
- документация не должна быть только рукописной
- внесение данных в документы должно проводиться ясно и четко так, чтобы записи нельзя было стереть
- любое изменение, вносимое в документ, должно быть подписано и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации (при необходимости должна быть запротоколирована и причина изменения)
- протоколы следует составлять и заполнять во время каждой проводимой операции
- документы должны сохраняться по крайней мере один год после истечения срока годности готовой продукции
- данные могут быть записаны с помощью электронной системы обработки данных, фотографических или других надежных средств:
 - СОП по составлению и пользованию протоколами
 - надежность полученных протоколов следует проверять
 - изменение протоколов могут выполнять только уполномоченные на это лица с протоколированием изменений или удаления информации
 - доступ к информации должен быть защищен паролями или другими средствами
 - результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем
 - протоколы производства серии, хранящиеся в памяти компьютера, должны быть защищены путем создания копии на дискете, микропленке, распечатки на бумаге или другим способом
 - данные должны оставаться быстро восстанавливаемыми в течение всего периода хранения

Спецификации

- существуют спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию, а при необходимости – на промежуточную и нерасфасованную продукцию
- спецификации на исходное сырье и первичные или печатные упаковочные материалы должны содержать:
 - a) описание материала, включающее
 - присвоенное наименование и ссылку на внутренний код
 - ссылку на монографию фармакопеи или стандарт качества
 - названия утвержденных поставщиков и, по возможности, производителей материалов
 - образец печатных материалов
 - ссылку на чертеж для первичных упаковочных материалов
 - b) указания по отбору проб или ссылка
 - c) качественные и количественные параметры с указанием допустимых пределов
 - d) условия хранения и меры предосторожности
 - e) максимальный период хранения до повторного контроля
- должны быть в наличии спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию, если ее закупают или если данные о промежуточной продукции используют для оценки готовой продукции
- спецификации на готовую продукцию должны включать:
 - a) присвоенное наименование продукции и ссылку на код, где это применимо
 - b) состав продукции или ссылку на него
 - c) описание лекарственной формы (вещества) и подробные сведения об упаковке
 - d) указания по отбору проб или ссылка
 - e) качественные и количественные параметры с указанием допустимых пределов
 - f) условия хранения и меры предосторожности
 - g) срок годности

Производственные рецептуры и технологические инструкции

- существуют на каждый производимый препарат и каждый объем серии
- производственная рецептура должна включать:
 - a) название и ссылку на спецификацию продукции

- b) объем серии, описание лекарственного средства, лекарственной формы, содержания активного вещества
- c) перечень всего используемого исходного сырья и технических веществ (название, внутренний код, количество)
- d) данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции
- технологические инструкции должны включать:
 - a) данные о рабочем месте и технологическом оборудовании
 - b) методы подготовки оборудования или ссылки на методы (например: очистка, монтаж, калибровка, стерилизация)
 - c) технологические инструкции, подробно описывающие каждую операцию
 - d) инструкции по ИРС с указанием предельных значений
 - e) требования к хранению нерасфасованной продукции (тара, маркировка и специальные условия хранения)
 - f) особые меры предосторожности
- Инструкции по упаковке* • для каждого препарата, размера и типа упаковки должны иметься инструкции по упаковке, которые включают:
 - a) наименование препарата
 - b) описание лекарственного средства, лекарственной формы и, где это необходимо, содержание активного вещества
 - c) количество препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме
 - d) полный перечень всех упаковочных материалов (название, код, количество)
 - e) образец или копию печатных упаковочных материалов и образцы, на которых показано, куда ставить номер серии и срок годности
 - f) особые меры предосторожности (проверка зоны и оборудования)
 - g) описание процесса упаковки
 - h) ИРС с допустимыми предельными значениями и инструкциями по отбору проб

Протоколы производства серий

- составляются для каждой изготовленной серии или ее часть
- способ подготовки протоколов должен быть принят заранее
- каждый протокол должен содержать номер изготовленной серии
- перед началом любого технологического процесса должен быть запроотоколирован контроль оборудования и рабочих зон
- протоколы должны содержать следующую информацию:
 - a) наименование продукции
 - b) дату и время начала и окончания каждого значимой ступени обработки
 - c) фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке
 - d) визы операторов, выполняющих и контролирующих отдельные важные этапы
 - e) номера серий и/или аналитических протоколов и фактически отвешенное количество исходного сырья, регенерированного или переработанного материала
 - f) предыдущая продукция, которая изготовлялась на технологическом оборудовании
 - g) перечень технологических операций и задействованных единиц оборудования
 - h) протокол операций ИРС с результатами и фамилией лица (лиц), выполнившего их
 - i) выход продукции на различных стадиях производства
 - j) сведения о проблемах и отклонениях с письменным заключением ответственного лица

Протоколы упаковки серии

- составляются на каждую изготовленную серию или ее часть
- способ подготовки протоколов должен быть установлен заранее
- каждый протокол должен содержать номер серии и количество нерасфасованной продукции, которое должно быть упаковано, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции, которое будет получено
- перед началом любой операции по упаковке должно быть проверено и запроотоколировано, что оборудование

и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов

- протоколы содержат следующую информацию:
 - a) наименование продукции
 - b) дату и время операций по упаковке
 - c) фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке
 - d) фамилию операторов различных важных этапов
 - e) протоколы проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, результаты ИРС
 - f) подробные сведения об операциях упаковки (оборудование, упаковочные линии)
 - g) предыдущая продукция, упаковка которой проводилась на упаковочной линии
 - h) образцы печатного упаковочного материала с нанесенным номером серии, сроком годности и других дополнительных печатных надписей
 - i) сведения о проблемах и отклонениях с письменным заключением ответственного лица
 - j) количества и ссылку на номер или идентификацию всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество полученной продукции

СОПы и протоколы

- на получение каждой партии исходного сырья , а также первичного и печатного упаковочного материала должны быть письменные СОПы и протоколы
- протоколы получений должны включать:
 - a) наименование материала (накладная, тара)
 - b) внутривзаводское наименование и код
 - c) дату получения
 - d) наименование поставщика и, если это возможно, производителя
 - e) номер серии производителя или справочный номер
 - f) общее количество и число полученных единиц упаковки
 - g) номер серии, присвоенный после получения
 - h) другие данные (например, по состоянию тары при получении)
- СОП по маркировке, карантину и хранению материалов

- СОП по отбору проб, содержащие сведения о лицах, методах и приспособлениях для отбора проб, количествах, которые должны быть отобраны, и мерах по ограничению риска контаминации или ухудшения качества материала, из которого берется проба
- СОП по испытаниям сырья, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства
- СОП, устанавливающие порядок разрешения и отклонения сырья, упаковочных материалов и продукции
- СОП по выдаче разрешения на реализацию готово продукции Уполномоченным лицом
- протоколы дистрибьюции каждой серии готовой продукции
- СОП и относящиеся к ним протоколы по
 - валидации
 - монтажу и калибровке оборудования
 - техобслуживанию, очистке и санитарной обработке
 - подготовке, обучению и тренингу персонала, включая переодевание и гигиенические требования
 - контролю окружающей среды
 - борьбе с паразитами, вредными насекомыми и животными
 - рассмотрению претензий и/или рекламаций
 - отзыву продукции из обращения
 - обращению с продукцией, возвращенной заказчиком
- инструкции по обслуживанию и эксплуатации оборудования
- журналы оборудования и приборов
 - валидация, калибровка, техобслуживание, очистка и/или ремонт
 - протоколы использования (изготавливаемая продукция, номера серий)
 - даты, фамилии лиц и зоны, где обрабатывалась продукция

5. Технологический процесс Отдельные операции технологического процесса должны осуществляться по четко установленным методикам с соблюдением принципов GMP в целях получения продукции требуемого качества, которая соответствует требованиям лицензии на производство и регистрационной документации.

Общие требования

- технологический процесс должен осуществляться и контролироваться компетентными лицами
- любые действия с материалами и продукцией в соответствии с СОПами или инструкциями и протоколироваться
- исходные и упаковочные материалы проверяются на соответствие заказу
- тара должна быть очищена и маркирована
- поврежденный материал исследуется с составлением протокола и сообщением в отдел QC
- материал и готовая продукция после получения или завершения производства переводятся в карантин (физический или административный)
- скупаемыми полупродуктами и несрафасованной продукцией следует обращаться как с исходным сырьем
- все исходные вещества, упаковочные материалы и продукция должны храниться по сериям в соответствующих условиях
- оборачиваемость складского запаса по принципу – первым на склад, первым со склада
- проверка выходов и сопоставление с количеством исходного сырья
- работы с различной продукцией не должны осуществляться одновременно или последовательно в одной и той же комнате, если существует риск подмены или перекрестной контаминации
- защита материалов и продукции от контаминации
- особые меры предосторожности при работе с пылеобразующими материалами
- маркировка всех материалов, резервуаров-сборников, единиц оборудования и комнат
 - наименование продукции или материала
 - статус продукции или материала
 - содержание лекарственного вещества
 - номер серии
 - стадию технологического процесса
- этикетки должны быть ясными и однозначными
- проверка транспортных трубопроводов и оборудования для транспортировки продукции
- отклонения письменно санкционируются компетентным лицом на производстве, а при необходимости – и отдела контроля качества
- доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу
- следует избегать изготовления продукции немедицинского назначения

Предотвращение перекрестной контаминации при изготовлении

- должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией
- перекрестная контаминация должна быть предотвращена с помощью технических и организационных мероприятий, например:
 - a) изготовление в отдельных зонах (пенициллины, препараты, содержащие живые бактерии) или производство с разделением во времени (по принципу кампаний) с последующей очисткой рабочей зоны
 - b) обеспечение подходящими воздушными шлюзами и вытяжными устройствами
 - c) сведение к минимуму рециркуляции или повторного поступления необработанного или недостаточно обработанного воздуха
 - d) использование специальной защитной одежды
 - e) применение методов очистки и деконтаминации с известной эффективностью
 - f) использование “закрытых технологических систем”
 - g) испытание на наличие остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования
- эффективность мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации следует периодически проверять

Валидация

- валидационные исследования проводятся в соответствии с СОП
- результаты и заключения отражаются документально
- проверяется воспроизводимость качества с помощью нового процесса
- существенные изменения (рецептура, исходные материалы или оборудование) должны пройти валидацию
- процессы и процедуры подлежат ревалидации

Исходные материалы

- закупка исходных материалов только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующих спецификациях
- рекомендуется обсудить с производителем и поставщиком:
 - изготовление и контроль соответствующего исходного материала

- требования по обращению, маркировке и упаковке
- порядок рекламации
- методики отклонения неудовлетворительных поставок
- контроль тары в поставке (целостность упаковки, пломбы и маркировку)
- если одна поставка сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытаний и выдачи разрешения на использование
- этикетки на исходные материалы должны содержать следующую информацию
 - наименование и при необходимости ссылку на внутризаводской код
 - номер серии, присвоенный при получении
 - статус содержимого (карантин, разрешено, отбраковано)
 - срок годности или дату повторного контроля
- проверка идентичности содержимого каждой единицы упаковки
- единицы упаковки, из которых взята проба, должны быть маркированы
- следует использовать только разрешенное исходное сырье
- развеска выполняется только назначенными лицами в соответствии с письменной методикой (точное количество, чистая и надлежащим образом маркированная тара)
- каждое выданное вещество следует независимо проверять с составлением протокола
- сырье, выданное для каждой серии, должно храниться рядом и быть отчетливо маркировано как целое

Изготовление промежуточной и нерасфасованной продукции

- перед началом любой технологической операции проверяется чистота рабочей зоны и оборудования (исходные материалы, продукция или документы)
- промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в соответствующих условиях
- критические процессы должны пройти валидацию
- должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль ИРС и контроль окружающей среды
- любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и исследовано

- Упаковочные материалы*
- закупка, обращение и контроль первичного и печатного упаковочных материалов проводятся так же, как для исходного сырья
 - печатные материалы хранятся в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц
 - разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать отдельно в закрытой таре для предотвращения путаницы
 - каждой серии печатного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специальный номер или идентификационный знак
 - просроченный или вышедший из употребления первичный или печатный материал необходимо уничтожить, а факт уничтожения за протоколировать
- Операции по упаковке*
- сведение к минимуму риска перекрестной контаминации, путаницы или подмены
 - упаковки различной продукции должны быть физически разделены
 - перед началом операций по упаковке рабочая зона, линии наполнения и оборудование проверяются на чистоту (продукция, материалы или документы) с составлением протокола
 - наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте или линии
 - все используемые упаковочные материалы и продукция должны быть проверены при поставке в отдел упаковки в отношении количества, идентичности и качества
 - подлежащие наполнению упаковки должны быть чистыми
 - этикетирование должно осуществляться как можно более быстро после наполнения и укупорки первичной упаковки
 - порядок обращения должен исключить путаницу, смешивание продукции или ошибочное этикетирование
 - нанесение печати на готовую продукцию проверяется и протоколируется
 - особую осторожность следует соблюдать при использовании разрезанных этикеток и нанесении дополнительной печати вне упаковочной линии (этикетки в рулоне предпочтительнее разрезанных этикеток)

- проверка правильности и надежности работы электронных устройств считывания кода, счетчиков этикеток и аналогичных устройств
- информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печати или тиснения должна быть отчетливой, устойчивой к действию света (выгоранию) и стиранию
- контроль во время операции по упаковке включает проверку:
 - a) общего внешнего вида упаковок
 - b) комплектности упаковок
 - c) использованы ли соответствующие виды продукции и упаковочных материалов
 - d) правильность нанесения любой печати
 - e) правильность функционирования контрольных устройств на линии
- образцы, взятые с упаковочной линии, не должны возвращаться обратно
- если при наполнении и упаковке продукции произошли непредвиденные события, то такая продукция может быть снова возвращена в процесс после проведения расследования. Следует сохранить подробный протокол этой операции
- любое существенное или необычное расхождение, установленное при подведении баланса между количеством нерасфасованной продукции и печатного упаковочного материала и числом единиц готовой продукции должно быть расследовано и удовлетворительно объяснено перед реализацией серии
- неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии должен быть уничтожен, а факт уничтожения запротоколирован
- оставшийся упаковочный материал, на котором не проставлен номер серии, можно вернуть на склад, а факт возвращения запротоколировать

Готовая продукция

- карантинное хранение до выдачи разрешения на реализацию в условиях, установленных производителем
- после выдачи разрешения на реализацию готовая продукция хранится в условиях, установленных производителем
- отбракованные материалы и продукция надлежащим образом маркируется и хранится отдельно с соблюдением контролируемого доступа лиц

Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы

- отбракованные материалы и продукцию можно вернуть поставщику, переработать или ликвидировать (СОП)

- переработка отбракованных препаратов
 - только в исключительных случаях
 - если качество готовой продукции не ухудшается
 - продукция должна соответствовать спецификации
 - осуществляется в соответствии с установленной методикой с составлением протокола
- включение части удовлетворительных серий продукции в серию такой же продукции на определенной стадии производства должна быть заранее санкционирована (методика, оценка риска и срока годности, протоколы)
- отдел QC определяет необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена регенерированная продукция
- возвращенная продукция, вышедшая из-под контроля производителям должна быть уничтожена с составлением протокола за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным
- возвращенную продукцию удовлетворительного качества можно продать, перемаркировать или включить в последующую серию только после критической оценки всех факторов (характер продукции, условия хранения, состояние, история и время) с составлением протокола
- при возникновении любого сомнения относительно качества возвращенной продукции нельзя дать новое разрешение на ее реализацию (возможна химическая переработка)

6. Контроль качества

К задачам QC относится отбор проб, составление спецификаций, проведение испытаний, но также организационные вопросы, документирование и процедуры выдачи разрешен. QC не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом для удовлетворительной работы отдела QC считается его независимость от производственного отдела.

Общие требования

- владелец лицензии на производство должен иметь независимый отдел QC
- руководитель отдела QC должен иметь соответствующую квалификацию и опыт
- в распоряжении руководителя отдела QC находится одна или несколько контрольных лабораторий
- к обязанностям отдела QC относятся:

- разработка, валидация и выполнение всех процедур по контролю качества
- хранение контрольных образцов исходных материалов и готовой продукции
- обеспечение правильной маркировки упаковок с исходными материалами и готовой продукцией
- наблюдение за стабильностью продукции
- участие в расследовании рекламаций по качеству лекарственных средств
- все операции следует осуществлять в соответствии с письменными методиками и протоколировать
- оценка готовой продукции должна охватывать оценку:
 - условий производства
 - результатов ИРС
 - производственной документации (включая документацию по упаковке)
 - соответствие спецификациям
 - окончательной упаковки
- персонал отдела QC должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и расследований

Надлежащая практика контроля качества

- персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций
- использование контроля по контракту должно быть отражено в протоколах контроля качества

Документация

- в распоряжении отдела QC должна находиться документация следующих категорий:
 - спецификации
 - методики отбора проб
 - методики проведения испытаний и протоколы проведенных испытаний
 - аналитические отчеты и/или сертификаты
 - данные по контролю окружающей среды
 - протоколы валидации аналитических методов
 - методики и протоколы калибровки приборов и техобслуживания оборудования
- протоколы QC по производству сохраняются один год после истечения срока годности
- рекомендуется составлять протоколы способом, позволяющим определить тенденции (например: результаты аналитических испытаний, выходы, контроль окружающей среды)
- должны сохраняться и быть легко доступными и другие данные

Отбор проб

- отбор проб должен проводиться в соответствии с методиками, которые определяют:
 - способ отбора пробы
 - используемое оборудование
 - количество пробы
 - инструкция по разделению пробы
 - тип и состояние тары, используемой для пробы
 - идентификация тары с отобранными пробами
 - особые меры предосторожности (стерильные или вредные вещества)
 - условия хранения
 - инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб
- образцы должны быть репрезентативными для серии
- могут быть также отобраны другие пробы для контроля критической части процесса (например, его начало или окончание)
- этикетка на таре для проб должна содержать полную идентификацию материала:
 - наименование содержимого
 - номер серии
 - дата отбора пробы
 - идентификация единиц упаковки, из которых были отобраны пробы
- контрольные образцы каждой серии готовой продукции следует сохранять один год после истечения срока годности
- готовая продукция должна находиться в окончательной упаковке и храниться в рекомендуемых условиях
- образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и воды) следует сохранять по крайней мере 2 года после выдачи разрешения на реализацию готовой продукции
- количество контрольных образцов должно позволить проведение полного повторного контроля

Проведение испытаний

- аналитические методы должны пройти валидацию
- полученные результаты протоколируются и проверяются на соответствие друг другу
- все вычисления тщательно проверяются
- протоколы испытаний должны включать по крайней мере следующие данные:
 - a) наименование материала или препарата и при необходимости лекарственную форму
 - b) номер серии и при необходимости название производителя и/или поставщика
 - c) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний

- d) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на все сертификаты анализов
 - e) даты проведения испытаний
 - f) фамилии лиц, выполнивших испытание
 - g) фамилии лиц, проверивших проведение испытаний
 - h) ясное заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе), дата и подпись назначенного ответственного лица
- ИРС должен осуществляться в соответствии с методами, утвержденными отделом QC, а результаты – протоколироваться
 - использование и подготовка лабораторных реактивов, мерной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и культуральных сред в соответствии с СОПами
 - лабораторные реактивы длительного использования маркируются датой приготовления и подписью приготовившего лица
 - для нестабильных реактивов и культуральных сред приводится срок годности и условия хранения
 - для титрованных растворов указывается дата последнего установления титра и последний поправочный коэффициент
 - на каждой емкости (реактивы, стандартные образцы) следует указать дату получения вещества. Необходимо соблюдать инструкции по их использованию и хранению. При необходимости проводятся испытания реактивов на идентичность и/или другие испытания
 - лабораторные животные, используемые для проведения испытаний, содержатся в карантине. Животных следует содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного испытания. Животные должны быть идентифицированы; ведутся протоколы об истории их использования

Текущий контроль стабильности (On going stability)

После того, как препарат зарегистрирован, следует выполнить мониторинг его стабильности. Основанием является наблюдение за качеством продукции в течение всего срока годности препарата и подтверждение факта, что продукция соответствует своей спецификации, если оно хранится в установленных производителем условиях. Такой мониторинг в первую очередь относится к готовой продукции, но также и к нерасфасованной продукции (если последняя перед

наполнением хранится на складе) или же продукции, которая была восстановлена непосредственно перед применением. Протокол текущего контроля стабильности должен включать:

- число серий (с учетом формы выпуска или размера серии)
- подходящие аналитические методы (F, CH, MB)
- критерии приемлемости
- ссылки на аналитические методы
- описание системы контейнер(емкость)/крышка
- интервалы между анализами (точки на оси времени)
- описание условий складирования
- способ обращения с образцом в промежутке времени между извлечением из камеры по исследованию стабильности и проведением анализов
- другие специфические параметры лекарственных средств

Программа текущего наблюдения за стабильностью продукции должна также охватывать или же обеспечивать следующее:

- число серий и частота тестирования должны предоставить набор данных для анализа тенденций (например, 1 серия продукции в год для каждой формы выпуска и упаковки)
- можно использовать принцип „bracketing/matrixing“ (заключение в скобки/матрицирование)
- программа должна охватывать наихудшие ситуации процесса (как, например, изменения/отклонения от процесса, переработка, возвращение и т.п.)
- результаты должны поступать в распоряжение Уполномоченного лица - QP
- любые различия между результатами текущего контроля стабильности и исследований стабильности, представленных в рамках процедуры регистрации, должны быть объяснены
- любые результаты, лежащие за допустимыми пределами по спецификации, и негативные тенденции следует предоставить на рассмотрение государственному компетентному органу и в сотрудничестве с ним дать оценку возможным последствиям на серии, которые были отпущены в оптовую сеть
- обзор данных, включая временные результаты, должен быть актуальным и в письменной форме (предмет внутренней инспекции)

7. Производство и анализ лекарственных средств по контракту

следует правильно определять, согласовывать и контролировать.

Общие требования

- должен быть заключен письменный контракт на производство и/или анализ, включая все технические мероприятия
- все мероприятия при производстве и анализе по контракту должны находиться в соответствии с торговой лицензией несоответствующую продукцию

Заказчик

- несет ответственность за оценку способности исполнителя успешно выполнять требуемую работу и за соблюдение принципов GMP
- должен обеспечить исполнителя всей необходимой информацией для правильного выполнения заказанных работ в соответствии с торговой лицензией (решением о регистрации) и другими законодательными актами
- должен гарантировать, что исполнитель осведомлен обо всех рисках
- обязан гарантировать, что вся произведенная продукция, вещества и материалы, поставленные ему исполнителем, соответствуют своим спецификациям, или что продукция была разрешена для реализации Уполномоченным лицом

Исполнитель

- должен иметь соответствующие помещения и оборудование, знания и опыт, а также компетентный персонал
- производство по контракту может брать на себя только производитель, являющийся владельцем лицензии на производство
- должен гарантировать, что вся поставленная ему продукция или вещества и материалы пригодны для предусмотренной цели
- не должен передавать третьей стороне никакие работы по контракту без предварительной оценки и санкционирования договоренностей заказчиком; соглашения между исполнителем и третьей стороной должны гарантировать одинаковую информированность о производстве и контроле как между заказчиком и исполнителем
- должен воздерживаться от любой деятельности, которая может неблагоприятно повлиять на качество продукции

Контракт

- должен определять взаимные обязательства заказчика и исполнителя в отношении производства и контроля продукции

- технические аспекты контракта должны составляться компетентными лицами, имеющими соответствующие знания фармацевтической технологии, аналитической химии и GMP
- все договоренности по производству и анализу должны соответствовать торговой лицензии (решению о регистрации)
- должен быть определен способ выдачи разрешения на реализацию серии Уполномоченным лицом
- в контракте должно быть ясно описано, кто отвечает за закупку, проведение испытаний и выдачу разрешения на использование сырья и материалов, за ведение технологического процесса и контроль качества, отбор проб и анализ
- протоколы производства, анализов и оптовой реализации (дистрибьюции), а также контрольные образцы должны храниться у заказчика или быть для него доступны
- контракт должен позволять заказчику инспектировать исполнителя, проводить у него аудиты

8. Рекламации и отзыв продукции

Все рекламации и другая информация относительно потенциального дефекта продукции должны быть тщательно рассмотрены в соответствии с письменными методиками. Чтобы предусмотреть все непредвиденные обстоятельства, должна быть создана система для быстрого и эффективного отзыва продукции из торговой сети.

Рекламации

- должно быть назначено лицо, ответственное за рассмотрение рекламаций и выбор принимаемых мер
- Уполномоченное лицо должно быть поставлено в известность о любой рекламации, расследовании или отзыве препарата
- СОП по учету и рассмотрению жалоб, рекламаций и отзыва
- протоколы содержат все подробности о рекламации и ее рассмотрении
- при обнаружении дефекта в определенной серии следует проверить и другие серии
- все решения и меры протоколируются
- записи о рекламациях следует регулярно пересматривать, для выявления повторяющихся проблем
- компетентные уполномоченные органы должны быть проинформированы:

- о действиях, связанных с возможной ошибкой производства
- об ухудшении качества продукции
- о серьезной проблеме с качеством продукции

Отзывы

- должно быть назначено лицо, ответственное за организацию и координацию отзыва препаратов с рынка
- Уполномоченное лицо должно быть проинформировано об отзыве продукции с рынка
- актуальные и эффективные СОПы по организации процесса отзыва
- необходимо, чтобы действия по отзыву могли быть начаты сразу и в любое время
- информация для компетентных уполномоченных органов всех стран, в которые препараты поставлялись
- протоколы дистрибьюции, содержащие информацию о дистрибьюторах и непосредственных заказчиках, включая тех, которые связаны с экспортом продукции и поставкой образцов лекарственных средств, должны быть легко доступны
- отозванная продукция маркируется и хранится отдельно
- протоколы отзыва и заключительный отчет, содержащий:
 - общий баланс
 - количество поставленной на рынок продукции
 - количество возвращенной продукции
- следует проверять эффективность мероприятий по отзывам

9. Самоинспекция

Внутризаводская инспекция (самоинспекция) проводится в целях контроля функциональности и эффективности системы качества, соблюдения принципов GMP и предложения корректирующих действий.

- проводится регулярно по заранее установленному плану
- проверке подлежат
 - персонал
 - помещения и оборудование
 - документация
 - технологический процесс, контроль качества, дистрибьюция, рассмотрение рекламаций и отзывы продукции с рынка
 - продукция и материалы
- проводится силами собственных компетентных сотрудников или сторонними лицами

- протоколы должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций, и при необходимости предложения корректирующих действий

Заключения

Требования „Руководства“ опираются на эмпирический опыт и частые трагические последствия, с которыми приходится сталкиваться на практике. Для соблюдения требований необходимо внедрение эффективной системы обеспечения качества с надлежащей привязкой к GMP и контролю качества. Назначение системы обеспечения качества заключается в первую очередь с обеспечением стандартности производства качественных лекарственных средств, которые, в свою очередь, являются безопасными и эффективными для пациента.

Не существует универсальной модели, которую можно приложить на любом производстве, поэтому необходимо при формировании системы обеспечения качества исходить главным образом из собственных условий и из требований GMP, которые будут регулярно инспектироваться компетентными уполномоченными органами.

II. Помещения и оборудование для производства лекарственных средств

Введение

Помещения и оборудование для производства лекарственных средств – широкое понятие, охватывающее ряд технических областей. В рамках одного раздела не представляется возможным подробно описать все, что входит в это понятие. Тем не менее, необходимо его знать и рассматривать **стандартные элементы**, которые повторяются практически на всех типах фармацевтического производства. Серьезные знания технических требований важно для практики производства и обеспечения качества на каждой фармацевтической фирме.

Бесспорно, в первую очередь важно исходить из положений правил GMP. Под правилами GMP в данном случае понимаем в первую очередь директивы, принятые Европейским Сообществом и связанные с ними Указания по практике доброкачественного производства.

Рекомендованные процедуры Во введении к 3-му разделу Рекомендованных операций - „Помещения и оборудование“ приводится следующий основной принцип:

„Помещения и оборудование должны быть расположены, спроектированы, построены или приспособлены и должны обслуживаться та, чтобы обеспечивать выполнение проводимых операций. Их расположение и конструкция должны минимизировать риск ошибок и позволять проводить эффективную уборку и обслуживание с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи, или, в общем случае, любого вредного влияния на качество продукции.“

В настоящем разделе рассмотрены следующие основные части:

- здания
- производственные помещения
- складские помещения
- контроль качества (помещения)
- вспомогательные помещения
- оборудование

Здания

Здания должны располагаться в такой окружающей среде, которая гарантирует минимальный риск контаминации.

Помещения необходимо содержать в тщательной чистоте с учетом поддержания качества продукции. Освещение, температура и влажность должны соответствовать назначению помещения – производство или хранение.

Помещения должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от

проникновения насекомых или животных. Одновременно должны быть приняты все необходимые меры против попадания в помещение посторонних лиц. Производственные, складские помещения и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода.

Так описаны требования в Рекомендованных процедурах в соответствии с европейскими правилами. Для практического решения и проектирования надлежащего объекта этого, однако, чрезвычайно мало. Мы можем порекомендовать следующий практический способ решения проблематики зданий и помещений для фармацевтического производства.

Практические рекомендации

Каждое здание для фармацевтического производства должно во всех случаях состоять по крайней мере из двух основных частей:

- собственно производственная зона
- зона технической поддержки

Для современных фармацевтических объектов характерно, что техническая зона по масштабности практически не отличается от собственно производственной зоны.

Спецификацию производственных помещений должен выполнить высоко опытный технолог в сотрудничестве с техническими специалистами. При проектировании необходимо действовать так, чтобы планировка помещений соответствовала логической последовательности главных технологических операций. В принципе речь идет о:

- поступление и приемка исходных материалов со складов
- хранение и подготовка серии к производству
- подача исходных материалов на переработку
- собственно производственные помещения
- межоперационный контроль
- хранение готовой нерасфасованной продукции („in bulk,,)
- фасовка, упаковка в первичные упаковочные материалы
- упаковка в наружные упаковочные материалы, групповая упаковка
- промежуточный склад готовой продукции
- отгрузочные помещения

Зона технической поддержки должна разрабатываться опытными техническими специалистами, которые хорошо знают проблематику фармацевтической технологии и ее потребности. В принципе, это во всех случаях касается помещений для оборудования системы воздухоподготовки, которые обычно самые

крупные, помещения электрораспределителей и машинных залов специального назначения.

Производственные помещения

Производственные помещения должны быть спроектированы и построены так, чтобы они гарантировали предотвращение перекрестной контаминации. Для производства некоторых лекарственных средств, таких, как, например, высокочувствительные материалы (пенициллин) или биологические препараты (лекарственные средства с содержанием живых микроорганизмов) необходимы специальные и изолированные помещения. Производство некоторых других продуктов таких, как определенные антибиотики, гормоны, цитотоксины, высокотоксичные фармацевтические продукты и нелекарственная продукция не должно осуществляться на одном оборудовании. В исключительных случаях допускается выпуск продукции по кампаниям.

Планировка помещений должна соответствовать логической последовательности производственных операций.

Производственные помещения должны обеспечить строгий логический порядок размещения оборудования так, чтобы ограничить до минимума риск смешивания различных лекарственных средств или их компонентов, исключить перекрестную контаминацию и минимизировать ошибки в операциях.

Там, где исходные материалы подвергаются воздействию окружающей среды, внутренние поверхности помещений (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, без трещин и открытых стыков, не должны осыпаться и должны позволять легкую и эффективную уборку, а при необходимости – дезинфекцию.

Трубы, осветительные приборы, венттехника и остальная техническая оснастка должны конструироваться и размещаться так, чтобы позволять легкую и эффективную уборку.

В производственных помещениях необходимо обеспечить эффективную систему вентиляции с помощью принудительного проветривания. Взвешивание исходных материалов, как правило, должно проводиться в отдельных специально приспособленных помещениях. В тех случаях, когда производственные операции приводят к появлению пыли, необходимо предусмотреть меры по предотвращению утечки пыли, ее устранению и предотвращению перекрестной контаминации. Помещения для пыльных операций должны обеспечивать возможность легкой уборки.

Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть соответствующим образом спроектированы как отдельные помещения, выделенные по данному назначению, и расположены так, чтобы предотвратить замену или контаминацию.

В общем, как оказалось, Указания по GMP и Рекомендованные процедуры рассматривают только главные проблемы производственных помещений. Основная идея

заключается в создании среды, которая эквивалентна или лучше подходит для данной операции. Окружающая среда оказывает воздействие на продукт. Все факторы, которые могут отрицательно повлиять на качество продукта, должно рассматриваться с точки зрения защиты продукции или с учетом проводимых операций. На практике это в первую очередь означает приобретение знаний по практическому использованию планировки отдельных частей производственной зоны. С течением времени были разработаны и внедрены стандарты, которые стали общепринятыми и нет смысла идти путем ненужных экспериментов.

Складские помещения

Складские помещения должны иметь достаточную площадь и объем для хранения необходимого количества различных материалов и продукции. На складах необходимо предусмотреть следующие зоны для хранения:

- приемка исходных материалов
- исходных материалов, находящихся в карантине
- помещение для отбора проб
- исходные материалы, отпущенные на переработку
- упаковочного материала
- полупродукта
- нерасфасованной готовой продукции
- готовой продукции
- продукции, находящейся в карантине
- отбракованной продукции
- отозванной продукции
- возвращенной продукции
- рекламированной продукции
- помещения для подготовки и комплектации серии

Складские помещения должны быть спроектированы или приспособлены с учетом обеспечения надлежащих условий хранения в соответствии со спецификациями по отдельным материалам. На практике это означает, что зона складирования должна быть разделена на несколько отсеков с различными условиями хранения. Условия хранения необходимо проверять и поддерживать (температура, относительная влажность).

Помещения для приемки и выдачи материалов (рампы) должны быть защищены от неблагоприятных погодных условий.

Помещения для карантина (исходные материалы, готовая продукция, нерасфасованная готовая продукция) должны быть четко обозначены и доступ в них разрешен только определенным для этого лицам. Любая другая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

Помещения для отбора проб должны быть отделены. Если отбор проб производится в складской зоне, необходимо обеспечить меры против загрязнения или перекрестной контаминации.

Отбракованные, отозванные, возвращенные материалы и продукция должны храниться в отдельных зонах.

Высокоактивные исходные материалы или продукция (также и яды, опиаты, горючие вещества, едкие вещества) должны храниться в безопасных и охраняемых помещениях

Печатные упаковочные материалы (этикетки, инструкции – вкладыши, наружные печатные упаковочные материалы и т.п.) считаются критическими с точки зрения обеспечения идентификации лекарственных средств. Поэтому они должны храниться и учитываться отдельно от остального материала. Помещения должны охраняться от доступа посторонних лиц.

Кроме приведенных положений из Рекомендованных процедур, необходимо иметь в виду также следующие принадлежности и оборудование складов:

- склады пустых контейнеров и свободных поддонов
- перемывка и чистка внутренних контейнеров
- склады вспомогательного и технического материала
- склады объемных материалов
- помещения для составления документации
- сбор и ликвидация использованных упаковочных материалов
- средства для уборки и очистки складов
- противопожарные меры
- контроль за входом и движением персонала
- санузлы для собственных работников и сторонних перевозчиков

Зоны контроля качества

Лаборатории контроля качества должны быть изолированы от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий, в которых применяются биологические, микробиологические или радиоизотопные методы контроля. Такие лаборатории должны быть также изолированы друг от друга.

Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать выполняемым в них операциям. Они должны быть достаточно просторными, чтобы избежать перемешивания и перекрестной контаминации. Необходимо предусмотреть достаточно места для хранения образцов (контрольных образцов) и протоколов (архив).

Для чувствительных приборов должны быть в наличии отдельные помещения, гарантирующие их защиту (сотрясения, электрические помехи, влажность, запыленность и т.п.)

В контрольных лабораториях, в которых работают с образцами биологических препаратов или радиоизотопов, также необходимо соблюдать особые правила.

Кроме перечисленных основных положений, необходимо предусмотреть в контрольных лабораториях и следующие помещения:

- кладовая материалов и технического материала для лабораторий
- техническое подсобное помещение для сосудов высокого давления с газом
- кондиционирование воздуха в выбранных помещениях
- боксы для тестов на устойчивость
- ликвидация отходов образцов и контейнеров
- перемывка и сушка лабораторного инструментария
- источник чистой воды (в некоторых случаях)

Самостоятельную часть контрольной лаборатории обычно образует лаборатория микробиологического контроля. Критические отсеки этой лаборатории решены как чистые зоны в разных вариантах. В зависимости от используемых процедур выбирается и объем микробиологической лаборатории. Использование одноразовых средств снижает требования к остальным помещениям (подготовка питательных сред, стерилизация, и т.п.).

Вспомогательные помещения К категории вспомогательных помещений относим:

- комнаты отдыха, приема пищи
- помещения для смены одежды, душевые, туалеты
- ремонтные мастерские
- кладовые и помещения для запасных частей и инструментов
- помещения для лабораторных животных.

Все перечисленные помещения должны быть отделены от производственных, складских и лабораторных помещений так, чтобы в последние нельзя было попасть непосредственно из вспомогательных помещений.

Оборудование

Технологическое оборудование должно быть разработано, установлено и обеспечено обслуживанием так, чтобы соответствовать своему назначению.

Работы по ремонту и обслуживанию не должны представлять никакой угрозы качеству продукции.

Технологическое оборудование должно быть сконструировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно убирать и мыть. Операции по уборке и очистке оборудования должны быть описаны, а собственно процесс очистки - отражен документально. Процесс перемывки и очистки, включая приспособления для уборки, не должны быть источником контаминации.

Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы уменьшить риск от ошибок и загрязнения. Производственное оборудование не должно представлять опасности для продукции. Те части оборудования, которые входят в контакт с продукцией, не должны обладать реактивными,

адсорбционными или десорбционными свойствами в такой степени, чтобы это могло отрицательно повлиять на качество продукции или поставить его под угрозу.

Критические параметры должны измеряться приборами, измерительным оборудованием и приспособлениями, точность и диапазон измерения которых соответствует производственным и контрольным операциям. Состояние контрольно-измерительных приборов должно быть подтверждено регулярными метрологическими проверками (калибровка).

Все постоянно установленные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием проходящего по нему вещества и, если требуется, - направлением потока.

Неисправное оборудование должно быть, по возможности, удалено из зоны производства или четко маркировано, как дефектное.

Практически подход

На практике рекомендуется разделить технологическое оборудование на несколько групп. Такая точка зрения методически поддерживается посредством надлежащей инженерной практики (Good Engineering Practice - GEP), представленной Международным Обществом по фармацевтическому инжинирингу (International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE). По данной методике в область оборудования необходимо включить в первую очередь три следующие главные группы:

- **системы технологического процесса**
- **вспомогательные системы**
- **системы технической оснастки**

У всех перечисленных систем предполагается, что они валидированы, особенно там, где это связано с:

- критической операцией
- критическим шагом
- критическим параметром
- критическим оборудованием

В связи с тем, что вспомогательные системы часто сконструированы как системы центральные, чрезвычайно важно принятие правильного решения, есть ли необходимость всю центральную систему приспособить критическому требованию или решать данную проблему локально. Подобное предложение должно быть представлено в начале разработки каждого проекта, так как система, подлежащая валидации, требует значительно более высокой точности, а это значит – и значительно больше средств, чем стандартное техническое решение.

Системы технологического процесса

Под системами технологического процесса понимаем все системы, которые входят в прямой контакт с продукцией и включают критические операции. К ним относятся:

- собственно технологическое оборудование
- системы CIP и SIP
- системы водоподготовки
- пар для процесса и стерилизации
- подача растворителей и объемных исходных материалов
- контейнеры для исходных материалов, полупродуктов и готовой продукции
- трубопроводы для шагов процесса

Производственное оборудование

Производственное оборудование, как подсказывает само название, предназначено для собственно технологических производственных операций. Как правило, производственное оборудование должно соответствовать условиям с учетом следующих обстоятельств:

- контакт с продукцией
- собственно технологические требования
- гарантия соблюдения критических параметров
- доступность очистки
- замкнутость

Если производственное оборудование входит в прямой контакт с продукцией, полупродуктом или исходными материалами, поверхность и материал оборудования должен соответствовать операции и продукту, который в данной операции обрабатывается, без воздействия на качество последнего. На практике необходимо уделять особое внимание различным деталям оборудования, которые на него дополнительно монтируются.

Оборудование должно обязательно выдерживать все требования технологии и выполнять функции, которые от него требуются. Технологические требования непосредственно связаны с соблюдением критических параметров по отношению к критическим операциям. Здесь необходимо только напомнить правило, что оборудование для критических шагов должно валидироваться в первую очередь с учетом способности стандартного соблюдения критических параметров.

Возможность очистки – общее условие для всего производственного оборудования. Обычно это связано с:

- конструкцией оборудования
- поверхностью
- способом очистки
- перерабатываемым материалом

Напоминаем, что в общем так называемое фармацевтическое исполнение всегда приводит к повышению цены. Поэтому во всех случаях необходимо тщательно взвешивать адекватность исполнения по отдельным шагам производства.

Замкнутость оборудования описывает способность оборудования защищать продукт от воздействия окружающей среды и предотвращения перекрестного или иного загрязнения. В отдельных случаях отдается предпочтение защите среды и работников от перерабатываемого продукта. Предпочтение отдается герметическим системам.

CIP и SIP

Данные системы предназначены для стандартного управляемого способа очистки и стерилизации. Стандартно повторяемый способ перемывки и стерилизации – основное условие для валидации. Решение систем требует значительного объема знаний и технического опыта. Каждая система CIP и SIP состоит из:

- части для подготовки и разводки моющих растворов
- системы управления

Сложность систем предопределяет их использование на производстве с высокой степенью автоматизации и требованиями высокой экономической эффективности.

Системы водоподготовки

Выбор воды, используемой в процессе, должен исходить из требований шага процесса. То есть, производитель сам принимает квалифицированное решение, какой тип воды допускается использовать на отдельных этапах производства лекарственных средств. Принципиально важно, чтобы работники, которые определяют спецификацию воды, знали четкое назначение финишного продукта, т.е.:

- асептические парентеральные продукты
- стерильные продукты, подлежащие термической стерилизации
- нестерильные продукты с особыми требованиями по минимизации микробного загрязнения
- нестерильные продукты
- остальные продукты

Вода, которая входит в какой-либо контакт с продукцией, или используется для мойки и очистки, должна иметь спецификацию как любой другой исходный материал, используемый на производстве.

В соответствии со спецификацией воду для процессов делим на следующие типы:

- питьевая вода
- вода, специфицированная в какой-либо фармакопее
 - вода очищенная - (*Purified Water - PW*)
 - вода для инъекций - (*Water for Injection - WFI*)
 - другая вода, определенная в фармакопее

- вода с индивидуальной спецификации по потребностям процесса

Предполагается, что вода, используемая прямо в формулировке продукта или в критических операциях в прямом контакте с продуктом, будет специфицирована в соответствии с какой-либо фармакопеей.

Вода для производства не должна вносить в технологический процесс загрязнители, которые нельзя удалить в следующих шагах процесса. Необходимо минимизировать химическую и микробную контаминацию воды, которая используется в критическом шаге процесса и в последующих шагах.

Вода для производства, используемая в ходе критического шага процесса производства нерасфасованных продуктов, которые в конечной стадии должны быть стерильными, должна пройти контроль на содержание бактерий и эндотоксинов, если последние нельзя в последующих шагах удалить.

Системы водоподготовки, определенные как системы, соответствующие требованиям фармакопей к воде или подобным образом, должны быть разработаны с соблюдением следующих принципов:

- система водоподготовки не должна подвергаться перегрузкам в ходе работы
- непрерывная рециркуляция воды внутри распределительной системы
- стерильная вода должна поддерживаться при температуре выше 70°C; для контуров холодной воды необходимо использовать некоторые способы непрерывной дезинфекции
- исключение тупиковых веток и тупиковых мест внутри распределительной системы, в которых возможно развитие микробной контаминации
- клапаны для пробоотбора - мониторинг качества воды - после каждого активного элемента системы водоподготовки
- рутинная или непрерывная программа дезинфекции с исключением каких-либо следов химиката и продуктов реакции из системы перед тем, как вода для производства будет действительно использована для производства.
- использовать адекватные элементы и материалы системы водоподготовки, которые гарантируют стандартность производства воды в соответствии со спецификацией
- управление и регистрация главных параметров оборудования и процессов очистки воды
- избегать использования фильтров в трубопроводах (on-line) для задержания микроорганизмов
- валидация всего производственного оборудования для водоподготовки и распределительных трубопроводов

Правила валидации для системы водоподготовки исходят из тех же принципов, как у остального оборудования. Разница, однако, в том, что большое внимание уделяется мониторингу и оценке тенденций в течение целого года.

Пар для процессов и стерилизации

Качество используемого пара тесно связано с качеством воды. Действует принцип, что качество пара с точки зрения химического состава исходит из качества воды, из которой пар получают.

Если пар используют для стерилизации оборудования, его необходимо получать из очищенной воды. Также рекомендуется получать пар, который служит для дезинфекции или очистки оборудования.

Использование энергетического пара для данных случаев не приемлемо по причине внесения механической контаминации из котлов и трубопроводов. Немалая проблема заключается также в возможности химической контаминации, внесенной из питающей воды котельной.

Если энергетический пар используется для любых операций, связанных с важным продуктом, совершенно необходимо, чтобы он проходил через фильтры перед подачей на оборудование, если существует опасность внесения на оборудование механических частиц.

В ходе процедур валидации необходимо кроме физических параметров выполнить оценки надежности с точки зрения возможной химической контаминации..

Подача растворителей

Хранение и подачу растворителей необходимо рассматривать с двух точек зрения:

- растворители, влияющие на спецификацию продукта
- остальные растворители

Первая группа, как правило, оказывает непосредственное влияние на возможное появление загрязнений либо нежелательно, чтобы растворитель вносил на производство металлические частицы или их окислы. Для этой категории необходимо, чтобы сборники для хранения и распределения были выполнены из нержавеющей стали. Если это необходимо, рекомендуется выполнить инертизацию сборника азотом. Инертная атмосфера мешает проникновению влаги в сборник при изменениях высоты уровня.

К особым требованиям GMP относится возможность отбора проб из сборника для тестирования его содержимого. Принципиальное требование GMP – распределение растворителей в соответствии со спецификациями. Новые растворители, которые фирма приобретает, как правило, специфицированы в соответствии с фармакопеей или другой нормой.

Восстановленные растворители не должны выдерживать все критерии спецификации в соответствии с фармакопеей или нормой. Условием, однако, является то, что они используются только для одного продукта и не переносят контаминацию в другие продукты. По этой причине необходимо строить отделенные системы для новых и восстановленных растворителей.

Хранение и доставку объемных исходных материалов понимаем по тем же принципам, как растворители. Специфическая проблема – операции с сыпучими материалами. Необходимо хорошо продумать порядок защиты объемных материалов от контаминации всех видов и помешать рассеянию пыли.

Контейнеры

Контейнеры предназначены для взвешивания отдельных исходных материалов, хранения и транспортировки полупродукта и готовой продукции между отдельными операциями.

Современные контейнеры позволяют герметически присоединиться к технологическому оборудованию. Контейнеры часто унифицированы с рядом вариантов дополнительных принадлежностей. Всегда необходимо хорошо обдумать порядок очистки и, если есть необходимость, стерилизации контейнеров.

Трубопроводы для шагов процесса

Трубопроводы для шагов процесса входит в прямой контакт с исходными материалами, полупродуктом и готовой продукцией. Оно должно быть изготовлено из материалов, которые не реагируют с проходящим по ним веществом. При решении необходимо иметь в виду назначение в процессе и способ очистки. Специфическую часть представляют трубопроводы с тепловым подогревом или охлаждением в рубашке. Соответственно необходимо выбирать и вентили и остальные принадлежности трубопроводных сетей (соединения, приборы, фасонные части и т.п.).

Вспомогательные системы

Вспомогательные системы, как правило, не входят в прямой контакт с продуктом, но оказывают прямое воздействие на критические операции и остальные производственные операции.

- системы непрямого подогрева или охлаждения
- сжатый воздух
- вакуум
- инертные газы
- вентиляционные системы - HVAC

Вспомогательные системы – в принципе, технические системы, которые обеспечивают отдельные критические операции и критические параметры. Важный аспект – правильная техническая планировка и решение, которое гарантирует контролируемую работу всех элементов. Специфическая

проблема – возможность валидации, которая подтверждает способность постоянно гарантировать соблюдение критических параметров. Предполагается, что вспомогательные системы проходят постоянный мониторинг с регистрацией характеристик главных параметров.

Системы технической оснастки

Данные системы опосредствованно поддерживают вспомогательные системы или системы процессов. Они не входят в прямой контакт с продуктом.

- сжатый воздух для управления и привода
- система пара для подогрева и горячей воды
- вода непромышленного назначения
- электрическое напряжение
- измерения и регулирование
- компьютерные системы управления

Системы технической оснастки носят скорее общий характер, часто используется техническая инфраструктура всего завода. Важный аспект – достаточная мощность и устойчивость всех ресурсов так, чтобы не были поставлены под угрозу системы процессов и вспомогательные системы. В случае проблем с технической оснасткой необходимо обдумать связь системы безопасности и блокировки с системами процессов и вспомогательными системами так, чтобы ни в коем случае не было поставлено под угрозу качество продукции. Важно постоянно получать информацию о мгновенном состоянии и регистрацию характеристик отдельных параметров. Отдельно необходимо задокументировать чрезвычайные положения, сигналы тревоги, аварии и плановые остановки оборудования.

Электрическое напряжение

Электропитание приводится в связи с:

- системами управления
- состояниями, когда отключение электрического тока может необратимо подействовать на качество технологического шага, который в данный момент выполняется

На первый случай необходимо обеспечить, чтобы система управления при отключении электропитания выполнила следующие функции:

- сохранила все данные
- однозначные процедуры для продолжения процесса после восстановления электропитания
- документальное отражение отключения электрического тока

На случай обеспечения технологических шагов необходимо такое решение электропитания, чтобы критические операции, при которых может быть необратимое воздействие на качество:

- имели резервный источник питания
- либо, чтобы в документации было однозначно зафиксировано, что был отключен ток и на какое время

Системы управления

Системы управления – специфическая часть системы технической оснастки. Они играют важную роль с точки зрения критических операций и их валидации. Несмотря на то, что системы не входят „в прямой контакт“ с продуктом, от них принципиально зависят атрибуты качества. Данный факт особенно очевиден на производствах с высокой степенью автоматизации управления.

К решающим требованиям относятся :

- способность системы управления воспроизводить шаги программы
- документально отражать проходящий процесс
- предоставлять правильную и точную информацию
- сохранять данные при любых обстоятельствах

Валидация должна доказать, что программное обеспечение и аппаратные средства способны однозначно выполнять данную функцию.

Заключение

Каждый производитель должен взвесить все последствия, которые могут внесены в технологический процесс за счет воздействия факторов от зданий, оборудования и всех остальных систем. Лекция показывает основные системы, которые бывают объектом интереса инспекторов и аудиторов. Для производителя, однако, должно быть главным сигналом, что для достижения удовлетворительного уровня производства необходимо действительно добиться того, что все системы находятся под контролем и разработаны все комплексные взаимные связи. Бесспорно, правильная планировка и конструкция собственно производственного объекта оказывает принципиальное влияние на общий уровень фармацевтического производства.

III. Требования к стерильному производству

Введение

Стерильное производство относится к наиболее сложным дисциплинам фармацевтического производства. Основным принципом с точки зрения GMP – сведение к минимуму риска микробиологической контаминации, контаминации механическими частицами и пирогенными веществами. Европейские правила GMP уделяют стерильному производству особое внимание главным образом в Приложении № 1, которое было обновлено в мае 2003 года (изменения вступили в силу с 09/2003). Это внесение дополнений в закон было проведено в частности в связи с международным стандартом EN/ISO 14644-1 и руководствовалось стремлением к достижению гармонизации правил GMP с техническими стандартами. Изменения по сравнению с предыдущей редакцией касаются главным образом классификации чистых помещений, в меньшей мере - переоборудования.

Дополнение № 1 содержит следующие области:

- Принципы
- Общая часть (классификация помещений)
- Изолирующая технология
- „Blow/fill/seal“ (выдувание/наполнение/герметизация) технология “Bottle pack”
- Продукция, стерилизуемая в первичной упаковке
- Приготовление в асептических условиях
- Персонал
- Производственные помещения
- Оборудование
- Санитария
- Технологический процесс
- Стерилизация
- Фильтрация
- Процесс окончания производства стерильной продукции
- Контроль качества

Принципы

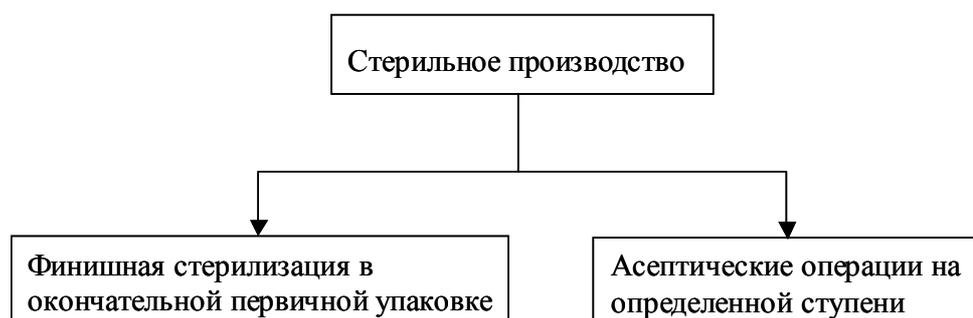
Качество стерильного производства зависит в первую очередь от персонала, его подготовленности, подходу и обучению, а также от тщательного соблюдения провалидированных операционных процедур. При обеспечении стерильности нельзя полагаться только на финишную стерилизацию либо на тесты на стерильность.

Общая часть

Производство должно выполняться в чистых помещениях – гигиенических зонах с контролируемой средой, доступом персонала и материала. Чистые помещения необходимо поддерживать в соответствии со стандартами чистоты (например, стандарты EN/ISO); в них необходимо подавать адекватно отфильтрованный воздух.

Примечание. ISO 16 644-1 различает два типа чистых помещений, а именно: чистая комната (*clean room*) и чистая зона (*clean zone*).

Рис. 1. Разделение стерильного производства



Производство стерильных продуктов можно разделить по способу исполнения на такое, когда предусмотрена тепловая (либо другая) стерилизация в финишной упаковке, и на такое, которое выполняется в асептических условиях на одном или всех этапах.

Различные операции (подготовка исходного сырья и упаковочных материалов, составление рецептуры, наполнение) должны осуществляться в отдельных зонах чистого помещения.

Классификация помещений Классификация чистых помещений для производства стерильных препаратов проводится в соответствии с необходимыми характеристиками окружающей среды. Для каждой производственной операции необходим адекватный уровень чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии, чтобы свести к минимуму риск микробной контаминации или контаминации частицами для продукции или перерабатываемых материалов (технологическое оборудование и персонал).

Для этого требуется достижение определенного уровня чистоты в соответствии со спецификацией в состоянии ”покоя /оснащенном состоянии/” (технологическое оборудование установлено и работает, но производственный персонал и материал отсутствуют).

Для производства стерильных лекарственных средств, как правило, выделяют четыре класса („*grade*“) чистоты помещений. Тип А – локальные зоны (*local zone*) для операций с высокой степенью риска, как, например, наполнение, укупоривание

емкостей, вскрытие ампул и смешивание в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха со скоростью 0,36-0,54 м/с на рабочем месте. В изоляторах могут быть использованы другие параметры направления и скорости воздушного потока. Класс В образует окружающую среду (фон) для зоны класса А. Классы С и D используются для выполнения менее критических операций.

Таблица 1. Классификация по отдельным классам чистоты по числу частиц в воздухе

Класса	Без процесса (b)		Процесс (b)	
	Максимально допустимое число частиц /м ³ (a)			
	≥ 0,5 мкм (d)	≥ 5 мкм	≥ 0,5 мкм (d)	≥ 5 мкм
А	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
В (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
С (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
Д (c)	3 500 000	20 000	Не определяется (f)	Не определяется (f)

- (a) Число частиц следует измерять с помощью счетчика частиц, для класса А предусмотрен непрерывный мониторинг, который рекомендован также для класса В; для рутинного тестирования в классе А и В общий объем образца должен составлять не меньше, чем 1 м³, что подходит также и для класса С.
- (b) Условия для „оснащенного состояния” должны быть достигнуты за 15-20 мин. – продолжительность восстановления по завершению операции (рекомендованное значение). Условия для класса А в „эксплуатируемом” состоянии должны быть обеспечены в зоне, окружающей открытый продукт, находящийся под воздействием окружающей среды, а лимиты могут быть превышены в процессе наполнения, если частицы генерируются продуктом.
- (c) Для классов В, С и D кратность воздухообмена должна соответствовать габаритам комнаты, материалу и персоналу. Для класса А, В и С следует использовать НЕРА фильтры.
- (d) Лимиты должны соответствовать приблизительной классификации по EN/ISO 14644-1 для частиц 0,5 мкм (см. таблица 2).
- (e) В таких помещениях не должны находиться частицы 5 мкм и больше; так как статистически невозможно доказать отсутствие таких частиц, были приняты лимиты 1/м³; в ходе валидации (квалификации) следует доказать, что помещения (частицы) поддерживаются в установленных допустимых пределах.

- (f) Требования и лимиты зависят от характера проводимых операций.

Остальные характеристики, такие, как температура и относительная влажность, зависят от характера выполняемых операций и не должны интерферировать с определенным стандартом.

Таблица 2. Сравнение классификации по разным стандартам (для частиц размером 0,5 мкм и больше)

а) в режиме покоя (оснащенном состоянии)

Класса	Пределы для отдельных стандартов			
	GMP	USP	FS209e	ISO
A, B	3 500	100	M 3,5	ISO 5
-	-	1 000	M 4,5	ISO 6
C	350 000	10 000	M 5,5	ISO 7
D	3 500 000	100 000	M 6,5	ISO 8

б) в режиме работы (функционирующем состоянии)

Класса	Пределы для отдельных стандартов			
	GMP	USP	FS209e	ISO
A	3 500	100	M 3,5	ISO 5
-	-	1 000	M 4,5	ISO 6
B	350 000	10 000	M 5,5	ISO 7
C	3 500 000	100 000	M 6,5	ISO 8

Таблица 3. Примеры операций, выполняемых в разных классах чистоты

Класса	Примеры операций для продуктов, подлежащих стерилизации в окончательной первичной упаковке
A	Наполнение продуктов с высоким риском контаминации
C	Приготовление растворов с высоким риском контаминации, наполнение продуктов
D	Приготовление растворов и компонентов для последующего наполнения

Класса	Примеры операций для асептического производства
A	Асептическое приготовление и наполнение
C	Приготовление растворов, подлежащих последующей фильтрации
D	Обращение с компонентами после мойки

Мониторинг чистоты должен выполняться в ”функционирующем” состоянии. В асептическом производстве необходимо часто проводить мониторинг с использованием нескольких методов (пробоотбор воздуха, седиментационный метод осаждения, смывы, отпечатки). По окончании операций

следует проводить контроль поверхностей и персонала. Необходимо установить пределы предупреждения и действия для контаминации.

Таблица 4. Рекомендуемые пределы допустимой микробиологической контаминации в "функционирующем" состоянии

Рекомендуемые пределы допустимой микробиологической контаминации (а)				
Класса	Пробоотбор воздуха CFU/м ³	Пластины (Ø 90 мм) CFU/4 часа (b)	Контактные пластины (Ø 55 мм) CFU/пласти- нка	5 пальцев CFU/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(а) Средние значения

(б) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов

Микробиологический мониторинг требуется также и вне производственных операций, например, для валидации систем, процессов очистки и санитарной обработки. Необходимо определить уровни тревоги и действия по частицам и микробиологической контаминации.

Под чистотой воздуха понимается соблюдение допустимых пределов по контаминации:

- механическими частицами соответствующего размера (квалификация, мониторинг)
- живыми непатогенными микроорганизмами (микробиологический мониторинг)

Изолирующая технология минимизирует вмешательство человека в процесс и снижает риск контаминации. Помещение, в которое помещается изолятор, должно проходить мониторинг и классифицироваться по меньшей мере в классе D. Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы – качество воздуха, санитарную обработку, санпропускник материала.

„Blow-fill-seal“ („Bottle pack“)

Данные технологии используют специально сконструированные машины, где в течение одного непрерывного технологического процесса формируется первичная упаковка, которая затем наполняется и герметизируется. Для асептических операций такие машины должны быть оборудованы воздушным

душем класса А в окружающей среде С. Для производства продукции, стерилизуемой в первичной упаковке, необходима окружающая среда по крайней мере класса D.

Учитывая сложность оборудования, необходимо уделять особое внимание валидации (аттестации), автоматическим системам CIP/SIP (“очистка-на-месте” и “стерилизация-на-месте”), обслуживающему персоналу и монтажу деталей перед началом наполнения.

Продукция, стерилизуемая в первичной упаковке

Приготовление растворов необходимо проводить по крайней мере в окружающей среде класса D. После приготовления должна следовать фильтрация для удаления частиц и микроорганизмов.

В случае, когда если риск контаминации высок либо операции не проводятся в закрытых системах, следует проводить такие операции в окружающей среде класса С.

Наполнение препаратов с высокой степенью риска из окружающей среды должно осуществляться в классе А с окружающим пространством крайней мере класса С. Фасовка мазей, кремов, суспензий и эмульсий может осуществляться в окружающей среде класса С.

После фазы наполнения и герметического укуповоривания упаковки следует стерилизация (как правило, термическая).

Приготовление в асептических условиях

После мойки обращение с компонентами должно происходить в окружающей среде по крайней мере класса D.

Обращение с исходным сырьем может происходить в помещениях класса С, если затем предусмотрена стерилизация фильтрацией. Если же стерилизующая фильтрация не проводится, то необходимо работать с материалом в помещении класса А с окружающей средой класса В.

Приготовление растворов можно выполнять в помещениях класса С, если в последующем предусмотрена стерилизующая фильтрация. Если же фильтрация не предусмотрена, следует работать в помещениях класса А с окружающей средой класса В.

Проводить обработку и наполнение продукцией, приготовленной в асептических условиях, требуется в рабочей зоне класса А с окружающей ее средой класса В.

Транспортировка неокончательно укуповоренных первичных упаковок с продукцией (после лиофилизации) необходимо осуществлять либо в зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, либо в герметичных передаточных боксах в окружающей среде класса В.

Приготовление и фасовку стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий требуется проводить в рабочей зоне класса А в окружающей среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в последующем не подвергается стерилизующей фильтрации.

Персонал

К персоналу в производственных помещениях предъявляются особо высокие требования, поэтому рекомендуется минимизировать наличие персонала в чистых зонах. Необходимо проводить систематическое повторное обучение персонала по предметам, которые относятся к правильному производству стерильных продуктов, но так же и по правилам санитарии и гигиены и основам микробиологии. Для поддержания чистоты необходимо надлежащим образом проинструктировать всех сторонних работников (ремонт, контроль, очистка и т.п.) и следить за их работой. Для работы в чистых зонах требуется высокий стандарт личной гигиены и чистоты, система регулярных медосмотров, действует запрет носить ювелирные изделия, часы и пользоваться косметическими средствами. Необходимо обеспечить переодевание в соответствующую одежду (например, каждый работник в зонах класса А/В должен быть обеспечен чистой стерильной одеждой – стерилизованной или после санитарной обработки – для каждого входа или по крайней мере на каждый рабочий день).

Описание одежды по отдельным зонам::

- | | |
|----------|--|
| Зона D | Волосы и борода (если она есть) должны быть покрыты, следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, |
| Зона C | Волосы и борода и усы (если они есть) должны быть покрыты, следует носить комбинезон или брючный костюм, плотно облегающий запястья, с высоким воротником и соответствующую обувь или бахилы, |
| Зона А/В | Головной убор должен полностью закрывать волосы, бороду и усы (если они есть), его отвороты должны быть спрятаны под воротник костюма, следует носить маску, стерилизованные и неопудренные перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь или бахилы. |

Повседневная одежда не должна попадать в чистые помещения класса А/В. Стирка одежды должна выполняться в отделенных стиральных автоматах и сушках так, чтобы не повредить материал.

Производственные помещения

Чистые помещения кроме параметров воздуха должны выдерживать и ряд других требований. Поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и поддающимися очистке. Ниши, выступы, полки и стеллажи должны быть сведены до минимума. Трубопроводы и воздуховоды следует располагать так, чтобы не было трудно доступных мест и поверхностей, трудно поддающихся очистке. Раковины и сточные трубы устанавливаются только по необходимости, в классе А/В устанавливать раковины и сточные трубы запрещается.

Подвесные потолки должны быть герметизированы. В помещениях других классов должны быть воздушные пространства.

Комнаты для переодевания должны проектироваться как проходные с отдельными зонами для отдельных фаз переодевания. Шлюзы необходимо оснастить системой блокировки или сигнализацией для предотвращения одновременного открывания более чем одной двери.

В комнату должен подаваться отфильтрованный воздух и поддерживаться положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам по всей чистой зоне, причем критическое место должно быть защищено. Соседние помещения различных типов должны иметь перепад давления 10-15 Па. Скорость обмена воздуха обусловлена характером продукта, вернее, соответствующего процесса, в отдельных случаях необходимо фильтровать и удаляемый воздух. (вызывающие аллергию и сильнодействующие вещества, цитостатики и т.п.).

Функции, обеспечивающие чистоту воздуха, должны быть валидированы, чтобы исключить возможность контаминации. На случай отказа оборудования воздухоподачи или потери перепада давления устанавливаются системы аварийного оповещения. Значения перепада давления между отдельными комнатами рекомендуется непрерывно регистрировать на приборах, встроенных вблизи шлюза.

Оборудование

При строительстве конвейеров, накопителей и устройств для подачи упаковочного материала или полупродукта необходимо избегать потери перепада давления и контаминации.

Зоны обслуживания оборудования (устройства, стерилизаторы) по возможности размещают вне чистых помещений. Очень хорошо зарекомендовало себя оборудование очистки и стерилизации (CIP, SIP), которое позволяет выполнять очистку в собранном состоянии. Техническое обслуживание и ремонт, причем как профилактический, так и аварийный, должны проводиться в таких же условиях, как производство, в соответствии со всеми правилами для работы в чистых помещениях.

Все части технической оснастки должны регулярно проходить профилактическое техническое обслуживание и ремонт, а также валидационными испытаниями (это касается в первую очередь стерилизаторов, систем воздушных фильтров, системы водоподготовки). Например, для проверки (валидации) асептичности процесса наполнения используется контрольная загрузка (питательный раствор или продукт) количеством в 3000 упаковок. Мониторинг среды и персонала в ходе технологического процесса выполняется по каждой серии.

Необходимо также уделять внимание оборудованию для подготовки воды и системе для ее распределения. Все узлы станции подготовки воды должны быть сконструированы так,

чтобы было гарантировано надежное обеспечение водой нужного качества. Забор воды должен соответствовать номинальной мощности, систему водоподготовки нельзя перегружать. Воду необходимо готовить, хранить и распределять так, чтобы исключить рост микроорганизмов (например, за счет постоянной циркуляции при температуре свыше 70 °С).

Санитарная обработка

должна проводиться в соответствии с инструкциями, нужно менять дезинфицирующие средства, эффективность применяемых моющих средств необходимо подвергать регулярному мониторингу. Дезинфицирующие средства для классов А, В должны быть стерильными (стерилизующая фильтрация). В недоступных местах может использоваться фумигация.

Технологический процесс

должен быть валидирован, необходимо принимать меры по снижению контаминации. Микробиологическая контаминация до стерилизации или фильтрации подлежит мониторингу, нужно установить допустимые пределы. Необходимо валидировать любой новый процесс. Валидация должна подтверждаться через определенные интервалы времени. Риск контаминации должен быть менее 0,1% с уровнем значимости 95%.

Операции, проводимые в чистых помещениях, должны быть ограничены до минимума, движение работников должно подвергаться строгому контролю.

Пособия и остальные материалы в асептических помещениях должны пройти стерилизацию, жидкости должны пройти фильтрацию на стерилизующих фильтрах.

Новые процессы или значительные изменения должны быть валидированы.

Стерилизация

Все процессы стерилизации должны быть валидированы. Там, где это возможно, должна применяться термическая стерилизация. Должно быть показано, что выбранный тип стерилизации пригоден для продукта и эффективен. Биологические индикаторы считаются только дополнительной проверкой. Материалы, прошедшие стерилизацию, должны быть четко маркированы, чтобы их можно было легко отличить от нестерилизованных материалов.

Виды стерилизации:

- термическая стерилизация
 - влажный жар
 - сухой жар
- стерилизация радиацией
- стерилизация окисью этилена
- фильтрация

Завершающие операции

Процессы укупорки флаконов и запайки ампул должны быть валидированы, контейнеры, укупоренные пайкой, подлежат 100%-й проверке на целостность. Заполненные первичные упаковки с продукцией для парентерального введения должны проверяться поштучно на наличие загрязнений или других дефектов.

Контроль качества

Тест готового продукта на стерильность должен рассматриваться только как завершающий этап в серии контрольных измерений, которыми гарантируется стерильность. В тех случаях, когда выдача разрешения на реализацию санкционируется по параметрам, должно уделяться особое внимание валидации и контролю всего процесса производства. Образцы, отобранные для проведения теста на стерильность, должны быть репрезентативны для всей серии, но особенно необходимо включать образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации (начало и конец асептического наполнения, наиболее холодная точка стерилизатора).

Заключение

Производство стерильных лекарственных средств характерно целым рядом специфических факторов качества, которые должен учитывать каждый производитель стерильных лекарственных средств при формировании концепции и стратегии обеспечения GMP. Финишное тестирование становится всего лишь одним из пунктов обеспечения качества и даже можно полностью опустить тесты на стерильность. Такой метод называют санкционированием выдачи разрешения на реализацию по параметрам, он начинает находить применение и в наших условиях, естественно с согласия авторитетного государственного надзорного органа.

IV. Стандарты ИСО для чистых помещений

Введение

Международная организация по стандартизации (ISO, International standard organization) подготавливает и издает международные стандарты посредством своих технических комиссий. Для решения проблем чистых помещений техническая комиссия ИСО/ТС 209 подготовила международный стандарт ИСО 14644 „*Cleanrooms and associated controlled environments*“ (Чистые помещения и связанные с ними контролируемые окружающие среды), который включает следующие части:

Часть 1: Классификация чистоты воздуха

Часть 2: Спецификация на испытания и контроль для текущей проверки на соответствие с ИСО 14644-1

Часть 3: Метрология и методы тестирования

Часть 4: Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию

Часть 5: Эксплуатация

Часть 6: Понятия и определения

Часть 7: Расширенное техническое оборудование для чистых помещений

Стандарт предназначен для чистых помещений и связанных с ними контролируемых окружающих сред, которые предоставляют регулирование контаминации аэрозольными частицами в таких отраслях, как авиационная и космическая промышленность, микроэлектроника, фармацевтическая промышленность, промышленность медицинской техники, пищевая промышленность и система здравоохранения.

До настоящего времени были изданы первые две части этого международного стандарта, которые и будут рассмотрены в настоящей лекции.

Часть 1: Классификация чистоты воздуха

В этой части стандарта вводятся уровни классификации ИСО для составления спецификации по чистоте воздуха в чистых помещениях и приводится стандартный метод тестирования концентрации аэрозольных частиц. При проектировании, составлении спецификации, эксплуатации чистых помещений и управлении ими следует кроме чистоты аэрозольных частиц принимать во внимание еще целый ряд факторов. Эти факторы подробно рассмотрены в остальных частях стандарта.

Диапазон

Для целей классификации принимаются во внимание популяции частиц с кумулятивным распределением в диапазоне от 0,1 мкм до 5 мкм. Тем не менее, действительное распределение концентрации частиц внутри диапазона размеров нельзя предвидеть и, как правило, оно со временем меняется.

Концентрация ультрамалых частиц (< 0,1 мкм) и макрочастиц (> 5 мкм) может быть установлена в количественном выражении с помощью U-дескрипторов и M-дескрипторов. Приведенные размеры частиц в фармацевтической промышленности не используются.

Определения

Cleanroom – чистое помещение

Помещение, в котором концентрация аэрозольных частиц регулируется, которое сконструировано и используется таким образом, чтобы минимизировать внесение, генерирование и удерживание частиц внутри такого помещения, в котором также регулируются и другие релевантные параметры (например, температура, влажность и давление).

Clean zone – чистая зона

Выделенное помещение, в котором концентрация аэрозольных частиц регулируется, которое сконструировано и используется таким образом, чтобы минимизировать внесение, генерирование и удерживание частиц внутри зоны, в которой также регулируются и другие релевантные параметры (например, температура, влажность и давление).

Такая зона может быть открытой либо закрытой и может, но не должна, находиться внутри чистого помещения.

Классификация чистоты воздуха

Чистота воздуха определена с помощью концентрации частиц в чистом помещении или в чистой зоне в одном из следующих состояний:

- *As-built(построенное)* – состояние, когда система чистого помещения завершена со всем необходимым обеспечением и действует, но без технологического оборудования, материалов и присутствия персонала.
- *At-rest(оснащенное)* - состояние, когда система чистого помещения завершена, оборудование установлено и действует в соответствии с соглашением между покупателем и поставщиком, но без материалов и присутствия персонала.
- *Operational(эксплуатируемое)* - состояние, когда система чистого помещения функционирует в соответствии с предусмотренными требованиями, с предусмотренным объемом технологического оборудования, материалов и предусмотренным количеством персонала.

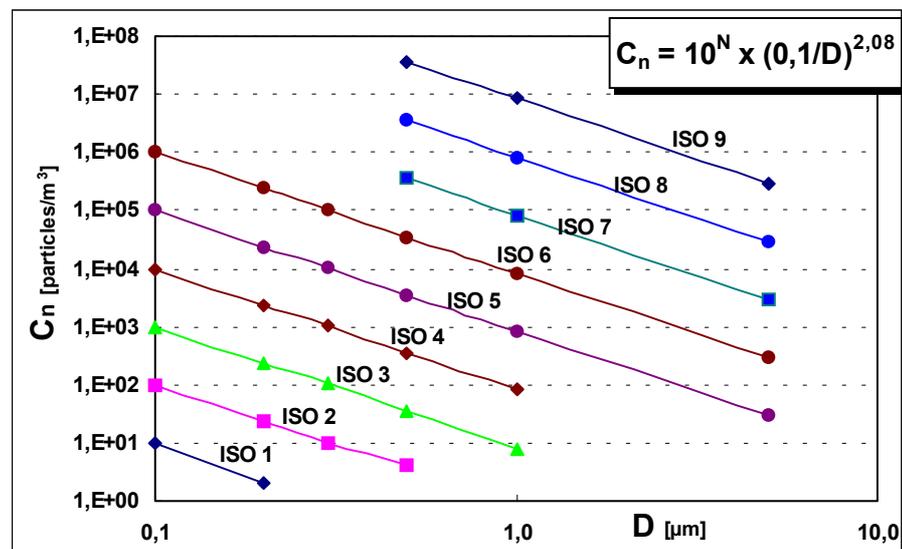
Чистота воздуха обозначена классификационным числом N, которое связано следующим уравнением с максимально допустимой концентрацией частиц C_n и с размером частиц, равным и превышающим значение D:

$$C_n = 10^N \times (0,1/D)^{2,08} \quad [\text{частица/м}^3]$$

Для практических целей классификационное число N приобретает значения 1 - 9 с допустимым приращением 0,1.

Неопределенность измерений требует, чтобы концентрация частиц была выражена числом из максимально трех действительных цифр. В следующей таблице и на рисунке приведены классы чистоты, приведены классы чистоты воздуха по ИСО (N) соответствующие им размеры (D) и предельно допустимая концентрация частиц (C_n).

Классификационный номер ISO (N)	Максимально допустимые пределы концентрации (число частиц/м ³) для частиц с размером большим или равным					
	0,1 мкм	0,2 мкм	0,3 мкм	0,5 мкм	1 мкм	5 мкм
ISO класс 1	10	2				
ISO класс 2	100	24	10	4		
ISO класс 3	1 000	237	102	35	8	
ISO класс 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO класс 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO класс 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO класс 7				352 000	83 200	2 930
ISO класс 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO класс 9				35 200 000	8 320 000	293 000



Комплексная классификация чистоты воздуха в чистом помещении или зоне должна включать следующую информацию:

- классификационное число N (класс чистоты по ИСО)
- состояние чистого помещения или зоны
- специфицированный размер и предельно допустимую концентрацию частиц

Доказательство соответствия Соответствие с требованиями по чистоте воздуха проверяется путем проведения специфицированного

тестирования и предоставлением специфицированной документации по результатам и условиям тестирования.

Тестирование чистоты воздуха Прибор для счета частиц

Счетчик дискретных частиц использует для определения числа и размера дискретных частиц в воздухе рассеяние света. Прибор должен обладать разрешающей способностью по размерам частиц в соответствующем классе чистоты и соответствующей системой отбора проб. Обязательно наличие действующего калибровочного сертификата.

Условия тестирования

До начала тестирования следует проверить, все ли аспекты чистого помещения или зоны завершены в комплексе и функционируют в соответствии со спецификациями, что включает:

- тест объема или скорости потока воздуха
- тест перепада давления
- тест проникновения контаминации
- тест негерметичности установленных фильтров

Отбор проб

- Определение точек отбора проб
Минимальное число точек отбора проб (N_L) можно вывести, исходя из знания площади чистого помещения (A) из зависимости:

$$N_L = \sqrt{A}$$

Точки отбора пробы должны быть равномерно распределены по всей площади чистого помещения или зоны на высоте для рабочих операций.

- Определение объема пробы
В каждой точке отбора пробы берут достаточный объем воздуха (V_S) для того, что определить наличие на меньше 20 частиц максимального размера для данного класса (с лимитом класса C_{nm} для самых крупных частиц).

$$V_S = 20 \times 1000 / C_{nm}$$

Если V_S слишком большой, то можно воспользоваться методом последовательного отбора проб, который приводит к уменьшению как объема, так и времени отбора пробы.

- Последовательность отбора пробы
Пробоотборный зонд следует установить против направления потока воздуха. Если направление потока воздуха непредсказуемо, то пробоотборный зонд устанавливается по направлению вертикально вверх.
В каждой точке отбора проб следует брать пробу объемом не меньше 2 литров, а время отбора пробы должно составлять не меньше 1 минуты (т.е. обычно 28 литров).

Если выбрана только одна точка отбора пробы, то следует выполнить отбор не меньше трех отдельных объемов пробы воздуха.

- Регистрация результатов
Если из одной точки берут несколько проб ($n > 1$), следует рассчитать среднюю концентрацию частиц для каждого размера частиц из отдельных концентраций частиц (x_{ij}) в каждой пробе по зависимости:

$$\bar{x}_i = \sum_j x_{ij} / n$$

Если число точек отбора пробы $m \in \langle 2; 9 \rangle$, рассчитывают общее среднее арифметическое значение, стандартное отклонение (s) и 95% верхний контрольный предел (UCL) из средних концентраций частиц для отдельных точек:

$$\bar{X} = \sum_i \bar{x}_i / m$$

$$s = \sqrt{(\sum_i (\bar{X} - \bar{x}_i)^2 / (m-1))}$$

$$UCL_{95\%} = \bar{X} + t_{0,95} (s / \sqrt{m})$$

Значение $t_{0,95}$ – это 95% квантиль t-распределения Стьюдента с $(m-1)$ степенями свободы, которые приобретают следующие значения:

m	2	3	4	5	6	7 - 9
$t_{0,95}$	6,3	2,9	2,4	2,1	2,0	1,9

Интерпретация результатов Чистое помещение или зона удовлетворяют специфицированной классификации чистоты воздуха, если средние концентрации частиц в каждой точке пробоотбора либо и 95% верхние контрольные пределы не превышают пределы концентрации класса чистоты (C_n) для каждого специфицированного размера частиц.

Если результаты тестирования неудовлетворительные, допускается выполнить тестирование в дополнительных, равномерно расположенных точках отбора пробы. Результаты перерасчета с учетом данных, полученных в дополнительных точках, являются окончательными.

В некоторых случаях значение 95% UCL не удовлетворяет требованиям по классу чистоты ИСО. Если несоответствие вызвано единственным не случайным значением “находящимся вне лимита”, которое вытекает из ошибочного измерения или из низкой концентрации частиц (вследствие исключительно чистого воздуха), то такое значение можно из расчетов исключить при условии, что:

- расчет будет повторен для всех оставшихся точек отбора проб
- в расчете остается не меньше трех значений измерений
- из расчета исключается максимально одно замеренное значение

- подозрительная причина ошибочного измерения или низкой концентрации частиц документирована

Широко дивергентные значения концентрации частиц между отдельными точками отбора пробы могут быть обоснованными или даже преднамеренными в зависимости от назначения использования чистого помещения или зоны.

Отчет о тестировании

Результаты тестирования чистых помещений или зон следует обработать в форме отчета, который должен содержать:

- название и адрес тестирующей организации и дату тестирования
- номер и год издания стандарта
- идентификацию тестируемого чистого помещения или зоны и обозначение точек отбора пробы
- специфицированные критерии для чистого помещения или зоны (классификация ИСО, релевантное состояние, размер частиц)
- задействованные методы тестирования (условия теста либо отклонения), идентификацию тестирующего прибора и его калибровочный сертификат
- результаты тестирования, в том числе и данные по концентрации частиц для всех точек отбора пробы

Пример

Рассмотрим использование стандарта ИСО 14644-1 для чистых помещений классов С и D в оснащённом состоянии в комнате, площадь которой составляет 15 м² (3 м x 5 м).

Критерии приемлемости:

Класс по ЕС	максимальное число частиц в м ³ в оснащённом состоянии		ISO класс	максимальное число частиц в м ³	
	0,5 мкм	5 мкм		0,5 мкм	5 мкм
C	350,000	2,000	7	352,000	2,930
D	3.500,000	20,000	8	3.520,000	29,300

Число точек отбора пробы: $N_L = \sqrt{15} \cong 4$

Объем пробы:

Класс по ЕС	ISO класс	Расчетный объем пробы	Измерительный объем пробы
C	7	6,83	28
D	8	0,68	28

Результаты измерения: все результаты выдерживают критерии приемлемости

Точка пробоотбора	Класс C / ISO 7		Точка пробоотбора	Класс D / ISO 8	
	0,5 мкм	5 мкм		0,5 мкм	5 мкм
1	121300	1020	1	2145050	15678
2	102350	998	2	890060	10788
3	98050	1002	3	145020	6082
4	310020	2536	4	560890	9022
Общее среднее значение	157930	1389	Общее среднее значение	935255	10393
Стандартное отклонение	60836	459	Стандартное отклонение	483918	2272
95 % UCL	230933	1940	95 % UCL	1515957	13119
Критерий	350000	2000	Критерий	3500000	20000

Часть 2: Спецификация на испытания и контроль для текущей проверки на соответствие с ИСО 14644-1

Данная часть ИСО 14644 специфицирует требования к периодическому тестированию либо мониторингу чистого помещения или зоны для предоставления доказательств непрерывного соответствия с ИСО 14644-1 для взвешенных частиц. Здесь также приводится спецификация на дополнительные и факультативные тесты.

Периодическое тестирование чистоты воздуха

Непрерывное соответствие с требованиями по классу чистоты ИСО проверяется путем проведения специфицированных тестов с документальным отражением результатов. Информация, полученная от мониторинга, может быть использована для подтверждения функционирования чистого помещения, она может влиять на частоту периодического тестирования.

Частота периодического тестирования концентрации взвешенных частиц в эксплуатируемом или оснащенном состоянии зависит от класса ИСО:

≤ ИСО класс 5	6 месяцев
> ИСО класс 5	12 месяцев

Если чистое помещение того требует, то могут проводиться и другие тесты:

Объем или скорость потока воздуха	12 месяцев
Перепад давления	12 месяцев
Негерметичность установленных фильтров	24 месяца
Визуализация потока воздуха	24 месяца
Регенерация	24 месяца
Проникновение контаминации	24 месяца

Если чистое помещение оборудовано приборами для непрерывного либо частого мониторинга (например, концентрации частиц, перепадов давления), то временные интервалы могут увеличиваться при условии, что результаты мониторинга не выходят за рамки специфицированных пределов.

Если результаты периодического тестирования лежат в рамках специфицированных пределов, то чистое помещение поддерживается в состоянии непрерывного соответствия. Если же какой-либо результат отклоняется от специфицированных пределов, следует предпринять соответствующее корректирующее действие и провести повторную аттестацию. Повторная аттестация также выполняется после следующих операций:

- завершение ремонта, связанного с исправлением чистого помещения, которое не соответствовало стандартам
- существенное изменение хода процесса по сравнению с настоящей спецификацией
- существенное нарушение потока воздуха, которое влияет на работу чистого помещения
- специальное техобслуживание, которое существенно влияет на работу чистого помещения (например, замена концевых фильтров)

Мониторинг чистоты воздуха Рутинный мониторинг концентрации взвешенных частиц проводится в соответствии с письменным планом в эксплуатируемом состоянии чистого помещения. План должен содержать:

- точки отбора проб
- минимальный объем воздуха в пробе
- время измерения
- число замеров в одной точке отбора проб
- временной интервал между измерениями
- размеры частиц
- пределы действия и тревоги

Если результаты мониторинга превышают специфицированные пределы действия, чистое помещение будет считаться неудовлетворительным. Следует предпринять соответствующее корректирующее действие и тесты на определение соответствия. Если соответствие достигнуто, можно вновь приступить к мониторингу.

Документация

Результаты повторной аттестации или тестирования чистых помещений для доказательства непрерывного соответствия обрабатываются в форме отчета, который содержит:

- название и адрес тестирующей организации
- идентификацию операторов и дату проведения теста
- ссылку на данную часть ИСО 14644
- идентификацию чистого помещения и обозначение точек отбора проб
- специфицированные критерии (классификация по ИСО, размеры частиц, состояние чистого помещения, объем или скорость потока воздуха, перепады давления)
- используемые измерительные приборы и калибровочные сертификаты

- результаты тестирования, в том числе и данные по концентрации частиц во всех точках отбора проб
- дата предыдущего теста в доказательство непрерывного соответствия

Заключение

Стандарты ИСО для чистых помещений представляют значительный вклад в область их проектирования, спецификации, эксплуатации и контроля. Следует, однако, напомнить, что на фармацевтическом производстве подобные требования ставятся и развиваются уже начиная с 1970 года, поэтому они довольно часто превышают требования стандартов ИСО.

V. Проект чистых зон

Введение

Чистые зоны в фармацевтической промышленности нельзя проектировать отдельно, необходимо учесть ряд позиций.

Поскольку чистые зоны очень дорогостоящие как по инвестициям, так и по технологии, нельзя принимать решение о строительстве чистых зон без тщательного взвешивания. В первую очередь группа разработчиков должна осознавать, что чистые зоны служат для защиты продукта.

Чистые зоны выполняют дев главные функции:

- защита критических операций при стерильном производстве
- защита продукта, подверженного воздействию среды

Чистая зона должна защитить продукт или операцию (работу) от контаминации из окружающей среды. Одновременно должно быть выполнено требование, что контаминация, возникшая в ходе критической операции как нежелательное побочное явление, будет устранена без риска для собственно критической операции.

Поэтому необходимо сначала выделить в процессе критическую операцию, где может произойти контаминация, и определить возможное появление побочной контаминации. К критическим операциям относим:

- все операции по производству и наполнению стерильных препаратов
- все операции по обеспечению стерильности вообще либо наличие микробной контаминации, находящейся под контролем
- операции, в ходе которых продукт подвержен воздействию окружающей среды и может произойти контаминация
 - частицами
 - перекрестная
 - микроорганизмами

Проект чистой зоны всегда отталкивается от критической операции и использует все преимущества технологии чистой зоны для того, чтобы защита критической операция была выполнена в соответствии со спецификацией. Проект должен параллельно найти решение по всем вопросам, связанным:

- с входом и выходом материала на критическую операцию и критическое оборудование
- с входом и выходом персонала и его подготовкой к работе в чистых зонах

- технической поддержкой и присоединением энергоносителей и других атрибутов, обеспечивающих производство

Требования при разработке проекта чистой зоны

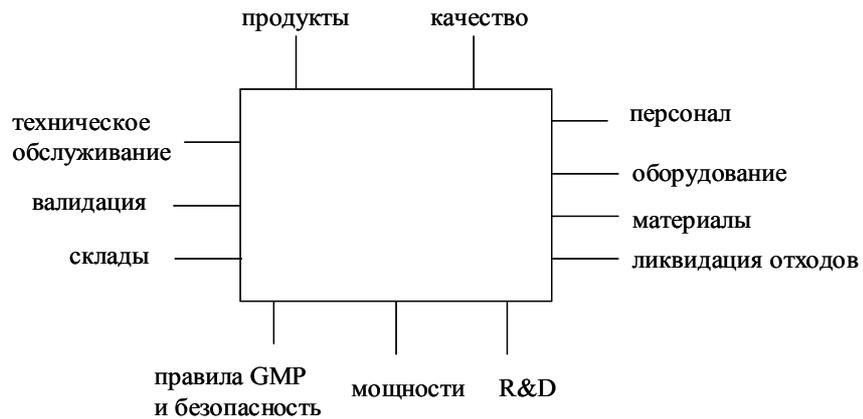
Группа реализации при разработке проекта чистой зоны должна сначала определить философию всей чистой зоны и соблюдать при этом следующие основные требования:

- чистая зона должна находиться в чистой окружающей среде
- должен быть устранен или ограничен риск появления контаминации от производственных процессов
- должен быть устранен или ограничен риск появления контаминации от персонала в чистых зонах
- должна быть предотвращена перекрестная контаминация
- защита персонала
- должны быть правильно спроектированы потоки материалов
- должно быть предусмотрено оптимальное движение лиц в чистых зонах, правильный проект шлюзов
- общее обеспечение операций, регулируемый вход и выход персонала и материала
- должны быть созданы оптимальные климатические условия для персонала
- должны быть созданы особые условия для продуктов, например, с низкой относительной влажностью для наполнения порошков
- минимальная опасность по оптимальной цене
- обеспечить безопасность и простоту пользования чистыми зонами
- обеспечить простоту обслуживания и ремонта
- предложить эффективный мониторинг чистых зон

Определение философии чистой зоны

Определяя философию всей чистой зоны важно осознавать, что является главной целью чистой зоны в фармацевтической промышленности, и ответить на следующие вопросы:

1. Каково назначение чистой зоны и зачем нужно ее строительство?
2. Каков продукт и какие риски с ним связаны?
3. Какова и чего требует критическая операция?
4. Какие требования предъявляются ко всем помещениям (и смежным) и достижимые требования к сервису, потоку материалов, движению людей и складам?



Как проектировать чистую зону

Назначение чистой зоны – защитить продукт и критическую операцию от контаминации из окружающей среды. Поэтому необходимо сначала найти в процессе критическую операцию, где может произойти контаминация.

Такие места необходимо защитить так, чтобы создать управляемую среду, в которой :

- регулируется и контролируется число микроорганизмов
- регулируется и контролируется число неживых частиц
- регулируется и контролируется температура, влажность и, по необходимости, другие параметры

Должно быть обеспечено устранение потенциальных источников контаминации, например:

- отходы
- контаминированное исходное сырье
- необученный персонал

Воздух должен проходить через HEPA фильтры при обеспечении:

- постоянной скорости воздуха и объема воздуха
- высокого качества фильтров

Стерильные материалы поступают в шкафы :

- через автоклав (растворы, наполняющие помпы, фильтры и т.д.)
- через стерилизаторы (стекло)
- фильтрацией (растворы)
- дезинфекцией крупных узлов

Защита критической зоны чистым воздухом :

- высокая степень уверенности в минимальной контаминации продукта

При проектировании необходимо ограничить свободное попадание в чистые зоны!

Для правильного проекта чистой зоны важны следующие шаги:

- анализ этапов производства
- определение операций, связанных с чистой зоной
- определение требований на качество окружающей среды
- определение философии чистой зоны
- количественное описание продукции, процессов и пространственные требования
- смежные (связанные) комнаты и связь по схеме процесса
- определение потребностей по размещению чистых зон
- разработка планов и схем
- подготовка проекта и спецификации
- подробный проект и конструктивное решение
- высокая степень уверенности в минимальной контаминации продукта

Концепция оборудования системы воздухоподготовки

Для правильного функционирования чистой зоны необходимо разработать проект эффективной системы воздухоподготовки. Речь идет во всех случаях о сложном оборудовании с подогревом, охлаждением и, по необходимости, с увлажнением.

Исходя из требований по качеству, группа разработчиков должна разработать четкий проект и концепцию системы воздухоподготовки так, чтобы в результате получить принятые условия.

В первую очередь необходимо принять решение, будет ли использоваться система циркуляции воздуха, которая отличается более низкой энергоемкостью, либо кондиционеры будут работать со 100% объемом свежего воздуха.

В каких случаях циркуляция, в каких 100% объем свежего воздуха?

Использовать циркулирующий воздух рекомендуется там, где работают с влажным или жидким продуктом, где отсутствует выпадение порошковой массы и не используются опасные материалы. Преимущества – низкие затраты на производство, недостатки – возможность контаминации воздуха. 100% объем свежего воздуха должен использоваться при работе с порошками во избежание повышения плотности подаваемого воздуха от порошка. Такой способ необходимо использовать там, где работают с опасными материалами, а воздух из вытяжки должен проходить через HEPA фильтры или другие сепараторы. Такая система более энергоемкая, поэтому для снижения производственных расходов применяются рекуператоры

пластинчатые или вращающиеся. Вращающиеся рекуператоры выгодны тем, что они передают в подаваемый воздух не только тепло, но влажность. К их недостаткам относится возможная контаминация подаваемого воздуха, продукта и повышенная нагрузка на HEPA фильтры.

Фильтрация воздуха

Система воздухоподготовки бывает оснащена 3 ступенчатой фильтрацией подаваемого воздуха, два первых фильтра обычно устанавливаются на кондиционере, концевой HEPA фильтр - на выводе кондиционера в чистой зоне. На вытяжке могут быть установлены фильтры в зависимости от типа продукта, но это не всегда обязательно.

Кратность воздухообмена

Следующий важный фактор – объем воздуха, который должен подаваться в чистую зону. Правила ЕС на сегодняшний день не содержат указаний по кратности воздухообмена в чистой зоне, но определяют время для достижения класса чистоты после завершения процесса или после очистки (до 20 минут). На практике достаточно 20 - 25-кратного воздухообмена для поддержания среды класса D. Для более высоких классов необходимо пропорционально увеличивать и кратность воздухообмена. Для определения достаточной кратности воздухообмена необходимо учесть и тепловую нагрузку от технологического оборудования, освещения и персонала.

Проект перепада давления

В чистой зоне должен быть создан положительный перепад давления по отношению к окружающей среде. Поэтому необходим достаточный объем подаваемого воздуха, и, уже при разработке проекта чистой зоны, должны быть точно установлены значения давления (по каскадам) в отдельных комнатах так, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию.

Для непосредственной установки давления на приводном и отводящем трубопроводе монтируются регуляторы расхода потока, которые поддерживают постоянный объем воздуха на приводной и отводящей ветках.

Рекомендуется разделить систему воздухоподготовки на зоны в зависимости от тепловой нагрузки и требований к чистоте помещения. Существуют производства, например, при работе с патогенными организмами, где в чистой комнате требуется вакуум. Такие комнаты должны быть отделены от окружающей среды чистой зоной с положительным перепадом давления для предотвращения попадания грязного воздуха в чистые зоны.

Разница давления между чистой зоной и окружающей средой должна поддерживаться на значении не меньше 15 Па. Между отдельными зонами внутри чистой зоны должна

поддерживаться разница давления не меньше 10 Па. Очень тщательно необходимо принимать разницу давления в комнатах асептического наполнения, если этот процесс связан со стерилизационным туннелем. В таком случае давление должно устанавливаться с учетом стерилизационного туннеля. Более высокие перепады давления могут влиять на температуру в туннеле. Каждый производитель стерилизационного туннеля приводит максимально допустимую разницу давления между туннелем и комнатой наполнения. Наиболее критической операцией с точки зрения поддержания постоянного перепада давления является открытие и закрытие дверей, когда совершенно принципиально нарушается режим давления в комнате

Какие системы распространения воздуха существуют?

Существуют два основных типа и один тип смешанного потока и распространения воздуха.:

- турбулентный (непрямоточный)
- ламинарный (прямоточный - однонаправленный)
- смешанный

Если в чистой зоне турбулентный поток, то кондиционеры работают как высоко эффективный пылесос, который вытягивая воздух выводит из зоны частицы.

Ламинарный поток предусмотрен для класса А, он обеспечивает максимально возможную защиту критических операций за счет постоянной подачи фильтрованного воздуха. Для ламинарного потока рекомендована скорость 0,45 м/с ± 20%.

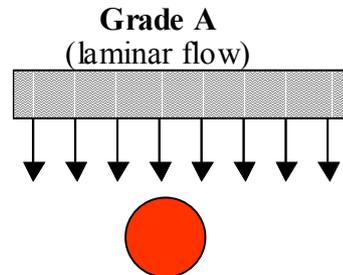
Пример проекта чистой зоны Если мы вооружены перечисленной базовой информацией, то можно приступать к разработке конкретного проекта чистой зоны и комнат, которые с ней непосредственно связаны. Естественно, предполагаем совершенное знание продукта, технологии, машин и оборудования для реализации технологических шагов.

Вооруженные такими сведениями, продемонстрируем на примере процесс проектирования чистых зон и их главных параметров. В качестве конкретного примера используем проект шкафа для наполнения продукта асептической подготовки в форме раствора. Из указаний ЕС четко вытекает:

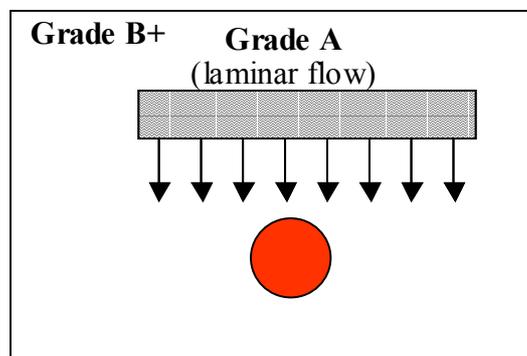
- речь идет о стерильном производстве и, тем самым, автоматически о критической операции
- указания ЕС определяют, что наполнение продуктом должно выполняться в классе А в окружении класса В
- одновременно в указаниях приведено, что подготовительные операции могут выполняться в классе С и D

Шаг 1 – описание критической операции и условий, вытекающих из правил

- класс А
- ламинарный поток 0,45 м/с
- допустимый предел микробиологического загрязнения < 1 КОЕ/м³

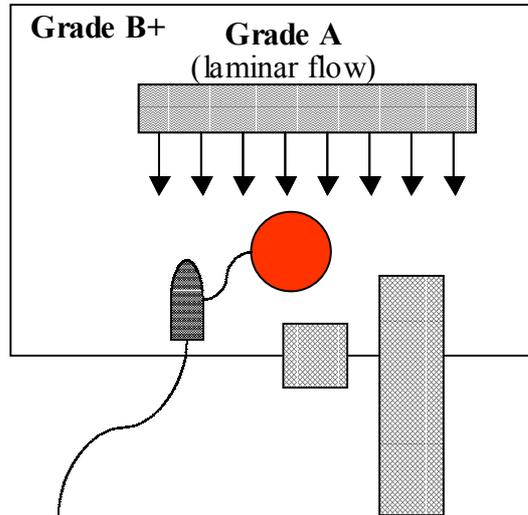
**Шаг 2** – помещение критической операции в чистую зону и определение главных параметров

- вся комната в классе В
- допустимый предел микробиологического загрязнения < 10 КОЕ/м³
- перепад давления 15 Па (+)
- температура 22°C, относительная влажность 50% ± 10%

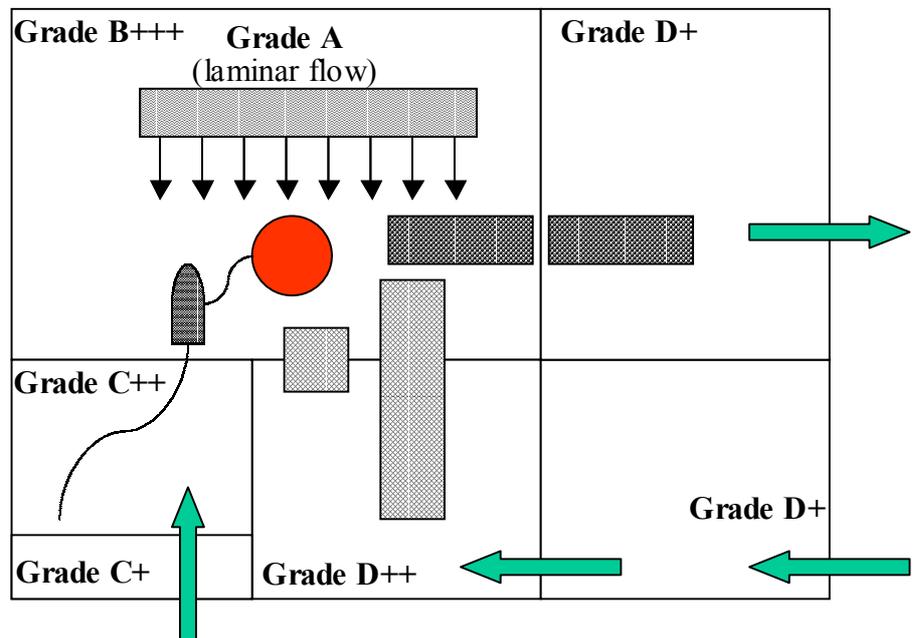


Шаг 3 – формирование доступа материала в чистую зону

- стерилизационный туннель
- сквозной стерилизатор
 - ◆ паровой
 - ◆ горячим воздухом
 - ◆ химический
- раствор попадает через фильтр 0,22 мкм

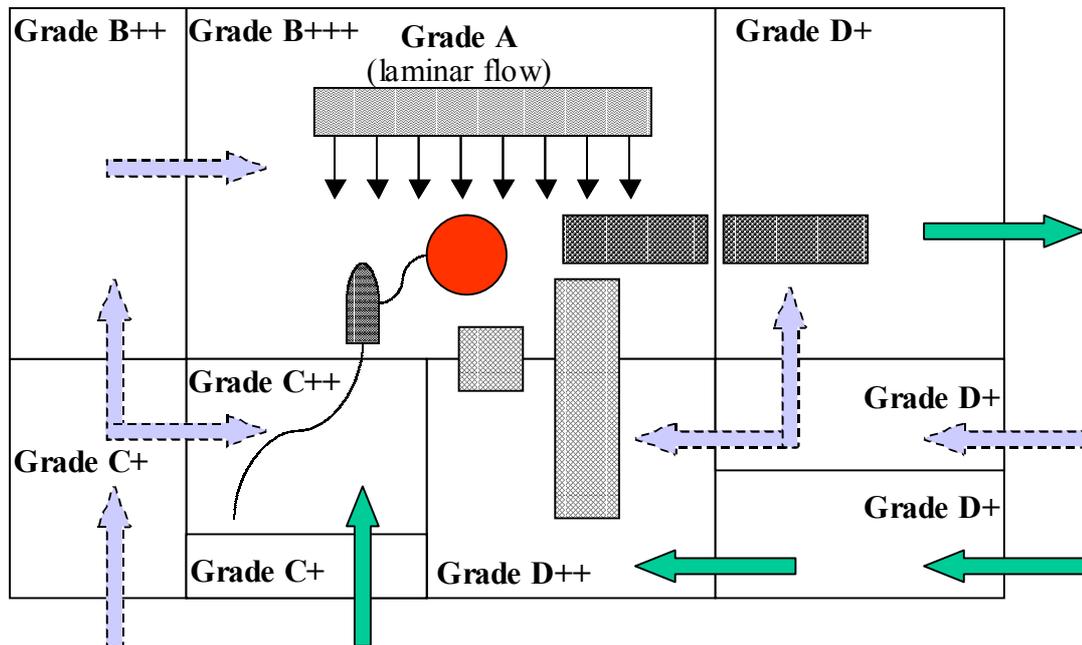
**Шаг - 4** – формирование условий для подготовки материала и выхода продукта

- подготовка материала
- перепад давления 15 Па
- допустимый предел микробиологического загрязнения < 200 КОЕ/м³
- перепад давления 15 Па (+)
- температура 22°C ± 2°
- относительная влажность 50% ± 10%



Шаг - 5 – доступ персонала в чистую зону

- двухступенчатый санпропускник
- за классом В следует пропускник класса В
- входная часть в классе С
- перепад давления в классе С по отношению к окружающей среде 15 Па
- перепад давления в классе В по отношению к классу С не меньше 15 Па
- повысить перепад в критической зоне класса В на 10 Па по отношению к санпропускнику персонала класса В



VI. Элементы чистых зон

Введение

Чистые зоны следует понимать как системную проблему. Правильное назначение чистой зоны, т.е. защита продукта и, тем самым, поддержка системы обеспечения качества, может быть гарантировано только в том случае, если все элементы системы надежны. Также важно, чтобы технический уровень всех элементов системы соответствовал общим требованиям к уровню чистых зон.

Отсюда логически вытекает, что элементы чистых зон будут различны для разных классов чистоты, а вместе с ними – и уровень и качество внутренней оснастки. Определенному классу чистой зоны должен соответствовать и уровень технологического оборудования. Для высших классов чистоты разрабатывается, как правило, совершенно особое оборудование, которое не нарушает условия чистой зоны в “функционирующем” состоянии.

Систему чистых зон образует группа подсистем, которые должны быть технически правильно соединены между собой так, чтобы система работала в требуемом режиме. Естественно, рассматривать возможность разделения чистых зон допустимо с различных позиций. Авторы настоящей лекции предлагают разделение, опирающееся на практический опыт из подготовки инвестиции, переговоров с поставщиками по составлению контракта, собственно реализации и, наконец, и валидации. Валидация, в конечном итоге, – настоящее зеркало, отражающее успешность предыдущих шагов и всего проекта чистых зон.

Опыт показывает, что большинство участников цепочки подготовки и строительства чистых зон преследует, как правило, собственные цели, а первоначальное назначение, т.е. защита продукта, часто теряется в тени. Следует видеть факт, что, как правило, сталкиваются две группы сотрудников, а именно технические против представителей производства. Чрезвычайно важно добиться того, чтобы знания и понимание проблемы были идентичными у обеих групп.

Одновременно следует принять к сведению, что система воздухоподготовки (HVAC - Heating, Ventilation and Aircondition – подогрев, вентиляция и кондиционирование воздуха) для чистых зон относится к комфортным системам кондиционирования воздуха максимальной сложности и емкости.

Для полноты информации вновь повторим, что чистую зону образуют две неотделимые части, т.е. кондиционирование воздуха и собственно помещения.

Во исполнение главного назначения чистых зон необходимо две названные части пополнить за счет остальных подгрупп, которые обеспечивают собственно технологию или связи с остальными производствами и операциями.

Главные части чистых зон По практическим соображениям целесообразно разделить всю чистую зону на следующие подгруппы:

- A. Кондиционирование воздуха
- B. Помещения
- C. Внутреннее оборудование
- D. Оборудование специального назначения
- E. Инфраструктура и внешние связи

A. Кондиционирование воздуха Кондиционирование воздуха - это подгруппа, которую, в свою очередь, образуют следующие подгруппы. К ним относятся :

- Кондиционеры
- воздуховоды
- HEPA фильтры
- остальные принадлежности

Система кондиционирования воздуха Основное назначение системы кондиционирования воздуха – подготовить, обработать и доставить нужный объем воздуха в систему распределения на HEPA фильтры. Как правило, для технологии чистых зон применяются универсально-сборные блоки, которые позволяют комбинировать различные необходимые элементы. К главным элементам системы кондиционирования воздуха относятся:

- приточный вентилятор
- вытяжной вентилятор
- система фильтрации (фильтры грубой и тонкой очистки)
- нагревательный теплообменник
- охладительный теплообменник
- увлажнители воздуха
- шумоглушители
- системы обратного получения тепла
- электропроводка
- измерения и регулирование

Как неотъемлемую часть системы воздухоподготовки следует воспринимать и охладитель воздуха, который служит как источник охлаждающего носителя для охладительного теплообменника. Не рекомендуется использовать общий источник холода для технологического оборудования и для кондиционирования воздуха.

На практике бывают случаи, когда вытяжной вентилятор установлен самостоятельно, вне собственно кондиционера.

Исполнение кондиционеров Под исполнением кондиционеров понимаем их техническое решение с точки зрения обеспечения чистоты подготавливаемого воздуха.

В принципе, различаем следующие основные виды исполнения кондиционеров :

- ❑ конвекционные (технические)
Предназначены для неклассифицированных зон, зон класса M7,5 и, в исключительных случаях, для некоторых несложных чистых зон класса D.
- ❑ гигиенические
Предназначены для всех классов чистых зон, используемых в фармацевтическом производстве. Производитель в данном случае обязан гарантировать такое техническое решение и исполнение (материалы), которые минимизируют возможности возникновения контаминации частицами и микробами. Обычным требованием является возможность выполнения санитарной обработки посредством дезинфицирующих растворов или с помощью фумигации.
- ❑ специального назначения
Используются в случаях с особыми требованиями к чистоте воздуха или способам санитарной обработки и дезинфекции. Кондиционеры специального назначения используются в случаях особых требований к чистоте воздуха или устойчивости к воздействию химических реактивов на производстве.

Для систем кондиционирования воздуха чистых зон обычно применяются кондиционеры с рабочим давлением больше, чем 1.000 Па (Паскаль).

Воздуховоды

Воздуховоды предназначены для распределения обработанного воздуха в собственно чистые зоны на HEPA фильтры или служат для вытяжки воздуха из зоны. Для воздуховодов действуют практически те же требования, как и для кондиционеров. Можно сказать, что соответствующему исполнению кондиционера необходимо и идентичное исполнение воздуховодов.

К главным принципам, которые необходимо соблюдать с точки зрения GMP, относятся:

- использованный материал, который гарантирует минимизацию контаминации частицами
- общее исполнение, гарантирующее минимизацию возможности прорастания микроорганизмов
- соразмерная герметичность с учетом относительно высокого давления
- возможность санитарной обработки

Критическая часть воздуховодов – их производство и монтаж. Монтажная фирма при проведении работ по монтажу обязана соблюдать максимальные требования по чистоте. Одновременно должен соблюдаться принцип совершенной очистки труб до монтажа. Рекомендуется доставка и хранение всех труб, но также и остальных элементов системы воздухоподготовки с отверстиями, под полиэтиленовой пленкой. В ходе монтажных работ действует тот же принцип: „Никогда не бывает лишней очистки“.

HEPA фильтры

HEPA фильтры играют в технологии чистых зон совершенно исключительную роль. Это критический элемент, от которого в большой степени зависят результаты работы всей системы.

Что такое HEPA фильтр?

HEPA фильтры – фильтры высокой эффективности (High Efficiency Particulate Air), характеризуются минимальной эффективностью 99,97 % для частиц > 0,3 мкм (то есть, только 3 из 10 000 частиц размером 0,3 мкм пройдут через фильтр) при скорости воздуха 3 - 5 фут/мин (1,5 - 2,5 см/с).

Эффективность фильтра меняется с изменением скорости воздуха. С возрастанием скорости снижается эффективность фильтра. Например, за счет снижения скорости до нескольких мкм/час можно добиться эффективности 99,97% для частиц 0,3 мкм даже при фильтрации через полотенце или банную простыню.

Конструкция HEPA фильтров

HEPA фильтр состоит из рамы и фильтровального материала. Фильтровальный материал – важнейшая часть HEPA фильтров. С такой точки зрения существуют два вида конструкции HEPA фильтров :

- традиционные
- по принципу минигофра (mini-pleat)

Оба метода используются на практике и способны обеспечить, что вся площадь фильтровального материала компактна и фильтровальный материал герметично и надежно осажён в раме.

Традиционный метод разрешает наличие 6 складок на 15 см или 12 складок на 30 см. В фильтре применяются алюминиевые сепараторы, отделяющие отдельные складки и обеспечивающие выход воздуха.

Недавно начали использовать HEPA фильтры новой конструкции, так называемые фильтры с минигофром. Такой метод разрешает наличие 6 - 8 складок на 2,5 см, что сравнимо с 2 - 3 складками на 2,5 см в традиционном фильтре. В таких фильтрах алюминиевые сепараторы не применяются.

Фильтровальный материал клеивается в рамку с помощью синтетической шпаклевки. Соединение рамки и фильтровального материала должно быть герметичным.

Рамки HEPA фильтров могут быть деревянные, металлические или пластиковые, в них осаживается фильтровальная бумага с сепараторами. Конструкция HEPA фильтра также должна гарантировать минимизацию контаминации частицами и минимизацию возможности прорастания микроорганизмов. С особой осторожностью необходимо пользоваться фильтрами с рамками из древесной массы. Для стерильного производства такой материал неприемлем, так как он не гарантирует ограничение появления микроорганизмов.

Каждый HEPA фильтр, который предназначен для использования на фармацевтическом производстве, проходит тестирование у производителя. На идентификационной этикетке или в паспорте фильтра должны быть приведены следующие основные параметры:

- тип HEPA фильтра
- производитель
- заводской номер
- эффективность фильтрации по DOP (диоктилфталату)
- максимальная скорость течения воздуха сквозь фильтр или максимальный объем воздуха
- максимально допустимый перепад давления

Перечисленные величины документально подтверждаются в ходе квалификации установки (IQ) в рамках валидации чистых зон.

Эффективность HEPA фильтра Высокая эффективность фильтров зависит от трех главных механизмов удерживания частиц - фильтрации:

- частицы большого размера удерживаются благодаря эффекту удара (**impaction**)
- средней величины **зацеплением (interception)**
- наименьшей величины Броуновской **диффузией (diffusion)**.

Эффективность удерживания HEPA фильтра является минимальной для частиц размером 0,3 мкм. Частицы большего или меньшего размера фильтруются с более высокой эффективностью. Поэтому эффективность выражается именно для частиц размером 0,3 мкм.

Минимальная эффективность HEPA фильтров зависит, однако, от нескольких обстоятельств:

- плотность частиц перед фильтром
- скорость и средняя длина свободного пробега частицы
- толщина фильтрующей среды
- скорость и однородность потока воздуха

- давление и температура воздуха, в котором находится частица
- относительная влажность
- размеры и расположение волокон в фильтровальном материале

Остальные принадлежности Важной деталью, связанной с HEPA фильтрами, являются распределители воздуха и диффузоры. Они выполняют две принципиальные функции с точки зрения потока воздуха :

- создание турбулентного потока с максимально возможным воздействием на частицы и способностью привести их во взвешенное состояние. Турбулентный поток должен быть направлен так, чтобы поток воздуха промывал все помещение и не создавал мертвых зон.
- создание однородного однонаправленного (ламинарного) потока с максимально возможным радиусом действия. Принципиально важно, чтобы поток воздуха действовал на критическую точку, которую он должен защищать.

Для первого случая используются в качестве распределителя воздуха в основном анемостаты круглой или квадратной формы. При проектировании их размещения проектировщик должен добиваться того, чтобы турбулентный поток попадал во все зоны чистой комнаты.

Во втором случае в качестве распределителя воздуха используется так называемый ламинатор, образованный тонкой стеклой.

Условием достижения однородного ламинарного потока является уже достаточное распределение подаваемого воздуха перед HEPA фильтром с последующим распределением за HEPA фильтром. Как правило, перед HEPA фильтром используется камера статического давления, распределяющая по возможности равномерно воздух при попадании на фильтровальную перегородку. За HEPA фильтром воздух распределяется либо в следующей камере статического давления либо с помощью сотовых сепараторов. Подготовленный таким образом воздух поступает на распределитель с двойной сеткой, обеспечивающий ламинарность потока.

Следует напомнить, что для ламинарного потока предусмотрена скорость 0,45 м/с в горизонтальном и вертикальном направлении. Условие однородности – максимально допустимое отклонение 20 % от такой скорости.

Проектанты и эксплуатационники должны постоянно помнить о том, что ламинарный поток должен омывать критические рабочие участки без нарушения работы оборудования, установленного в технологических зонах.

Помните, что валидация зоны с ламинарным потоком обнаружит все недостатки слишком поздно, когда единственной возможностью корректировки будет только дорогостоящая переделка.

Вытяжки обычно решены с максимальной простотой, так как от них не требуются важные операции при распределении воздуха. Исключение составляют локальные вытяжки. Их форма должна быть приспособлена назначению. В большинстве случаев значение локальной вытяжки переоценивается.

Обычно вытяжки устанавливаются над полом так, что поток воздуха промывает чистую комнату сверху по направлению вниз. Логика такого подхода заключается в предположении, что большинство механических частиц падает по направлению вниз и в турбулентном потоке.

В. Помещения

Под категорией помещения понимаем создание комнат в чистых зонах. Главными элементами комнат являются :

- перегородки
- подвесные потолки
- полы

Перегородки

Перегородки образуют ограждающие (разделяющие) конструкции между отдельными комнатами и зонами. Их конструкция должна с точки зрения GMP соблюдать следующие условия:

- ◆ минимальное выделение частиц с поверхности и конструкции
- ◆ простота в очистке, санитарной обработке и устойчивость к воздействию дезинфицирующих средств
- ◆ соразмерная герметичность, гарантирующая поддержание перепада давления в комнате
- ◆ возможность стыковки с полом (без швов) и потолком при соблюдении закругления в местах стыков

Соблюдение перечисленных условий для отдельных классов чистоты возможно при использовании следующих технологий:

- Для комнат класса „D“ можно использовать поверхности стен с известковой штукатуркой или гипсовой штукатуркой, причем наружная поверхность покрывается синтетической краской на базе эпоксидов или подобных материалов. К технологиям, используемым для комнат класса „D“, можно отнести и перегородки из гипсокартона. К недостаткам подобного решения следует отнести проблему с устойчивостью грунтового слоя штукатурки, который обычно трескается, и сложности при качественном нанесении слоя покрытия. Облицовка керамической плиткой не допускается.

- Для комнат класса „С“ и „В“ как правило используются металлические перегородки типа “сэндвич” (двойные панели с наполнением) с несколькими слоями покрытия, причем наружная поверхность покрывается синтетической или эпоксидной краской. Металлические перегородки заменяют также пластиковыми. В случае особо высоких или совершенно специфических требований применяются панели из полированной нержавеющей стали.
- Для оценки качества и конструкции перегородок используется оценка размеров щелей в местах стыка отдельных панелей. Действует принцип: чем меньше щель, тем выше качество. К сожалению, и цена тоже.
- Места стыка отдельных элементов перегородок герметически соединяются с помощью постоянно эластичных шпаклевок с соответствующими свойствами. То же самое относится и к местам примыкания пола к стенам, или потолка к стенам. В случае особо высоких или совершенно специфических требований применяются панели из полированной нержавеющей стали.

Окна и двери

С перегородками связаны двери и окна. Двери должны выполнять функцию герметичного закрытия с гарантированным поддержанием перепада давления в комнате. Двери, как правило, закрываются в направлении потока воздуха так, чтобы давление в комнате помогало прижимать двери и, тем самым, обеспечивало их дополнительную герметичность (принудительное закрывание). Такое решение в большинстве случаев находится в противоречии с принципом открывания дверей с точки зрения аварийных путей в случае пожара.

Двери снабжены сигнализацией состояния “открыто”. Сигнализация, как правило, связана с противоположными дверями. Двери могут быть заблокированы посредством электрического замка. Однако, такой путь опасен и чреват повреждениями. Двери могут быть оборудованы самозакрывающимся устройством.

Принципы технического решения дверей и окон:

- ◆ на нижнюю кромку дверей следует поместить уплотнительную планку, причем фиксированную или подвижную
- ◆ не рекомендуется применять раздвижные двери. Их механизм представляет источник контаминации, так как содержит труднодоступные для уборки места
- ◆ целесообразно применять двойные стекла, в случае выхода наружу - тройные. В месте стыка стены со стеклом окна образуют сплошную, без выступов поверхность стены.
- ◆ конструкция окна не должна допускать возможности его открывания.

Подвесные потолки

Подвесные потолки предназначены для закрытия строительных конструкций потолка, электропроводки, распределительных сетей и т.п.. Одновременно подвесной потолок должен обеспечить крепление :

- светильников
- коробов (приточных воздухораспределителей) и ламинарных потолков
- датчиков оповещателей пожара
- отверстия для необходимых технологических приводов

В большинстве случаев используются следующие типы подвесных потолков:

- легкие подвесные потолки
- панельные подвесные потолки
- жесткие панельные потолки
- панельные потолки напорные

Для потолков различных типов выпускаются элементы, позволяющие создание универсально-сборной системы .

Полы

Полы представляют очень важную часть при разработке концепции чистой зоны. К ним предъявляются главным образом следующие требования :

- механическая прочность
- устойчивость к воздействию моющих и дезинфицирующих средств
- простота в очистке
- минимальное выделение частиц
- минимальная способность поддерживать размножение микроорганизмов
- возможность создания закругления в местах примыкания стен к полу

Для полов применяются в основном следующие технологии :

- наливные полы на базе эпоксидов или подобных материалов
- бетонные полы “terazzo”, керамические полы
- клееные полы из ПВХ

Каждая из перечисленных технологий имеет свои преимущества и недостатки. Пользователь должен при выборе типа пола исходить в первую очередь из требований по защите продуктов. Для нестерильного производства как правило достаточно положить клееные полы из ПВХ. Для более сложного стерильного производства рекомендуется применять наливные или бетонные полы. Для бетонных полов, однако, следует использовать материалы, которые после отверждения и полировки образуют непрерывную гладкую поверхность.

С. Внутренняя оснастка

К внутренней оснастке относим технологическое оборудование и вспомогательные установки. При закупке или проектировании машин или оборудования следует соблюдать следующие принципы:

- оборудование не должно выделять механические частицы, которые ухудшают качество воздуха в комнате
- форма оборудования не должна оказывать отрицательное влияние на поток воздуха в комнате и приводить к образованию мертвых зон без движения воздуха
- шкафчики, стеллажи и подобная мебель с минимальным числом закрытых отделений, ящиков и тому подобное. Их форма и расположение должны обеспечивать простоту очистки и дезинфекции. Количество таких единиц мебели необходимо свести до минимума. Складывание предметов в них должно быть наглядным. Исполнение шкафчиков должно обеспечивать непрерывное проветривание.
- стулья, применяемые в чистых зонах, должны подлежать очистке и дезинфекции. Особое внимание следует уделять колесикам на ножках.
- внутренние части шкафчиков для хранения чистой одежды можно проветривать с целью выведения частиц в рабочем порядке
- оборудование должно позволять проведение дезинфекции, а в случае стерильного производства его критические узлы должны позволять проведение стерилизации
- осторожно с механическими приводами их смазкой. Смазочные жиры и масла не должны стекать в чистой зоне
- осторожно с пневматическими приводами и выдувание воздуха из вентилях или приводов с пневматическим управлением
- осторожно с электродвигателями. Они могут быть в исполнении в закрытом корпусе. Особенно часто небольшие коллекторные микродвигатели являются мощным источником частиц. Более крупные двигатели, в свою очередь, являются источниками тепла, поэтому их корпус необходимо охлаждать водой.
- компьютеры и электроника – всегда потенциальный источник частиц. Компьютер в традиционном исполнении не подлежит дезинфекции. Осторожно с принтерами и бумагой!
- осторожно с уборочным инвентарем. Он должен храниться так, чтобы минимизировать риск контаминации от него.

Общедействующий принцип гласит – чем меньше предметов и оборудования находится в чистых зонах, тем ниже степень риска контаминации.

D. Оборудование специального назначения

К этой группе оборудования чистых зон относим в первую очередь оборудование, непосредственно защищающее продукт или среду. Главные представители такого оборудования перечислены ниже :

- ламинарные шкафы (стабильные и мобильные)
- шкафы типа “biohazard”
- локальные вытяжки
- воздушный душ и сквозные окна

E. Инфраструктура и внешние связи

Чистая зона всегда встроена в объект и связана с его системами коммуникации, энергоносителей и остальными связями.

При проектировании и эксплуатации соблюдайте следующие основные принципы :

Коммуникационные пути

- чистое помещение не должно иметь непосредственный выход наружу, т.е. не следует использовать наружную стену в качестве одной из стен чистой зоны
- вход и выход персонала, перемещение материалов следует производить через воздушные шлюзы
- все, что поступает в чистые зоны, или выходит из них, должно проходить через шлюзы в зависимости от характера чистой зоны
- источник электрического тока должен быть стабильным с минимальной частотой отключений или колебаний напряжения; каждая остановка работы оборудования – критическое явление, после которого должна следовать валидация отдельных параметров

Энергетические связи

- вода, подаваемая в чистые зоны, не должна быть источником возможной контаминации
- трубопроводы энергоносителей, например, пар, охлаждающие среды и т.п. не должны влиять на качество и параметры чистой зоны
- сжатый воздух, азот или другие газы не должны вносить частицы и контаминацию в чистые зоны – как правило, на трубопроводы осаживают концевые фильтры

Переговорные устройства

При решении чистых зон нельзя не учитывать внутреннюю связь предприятия, которая имеет важное значение как для эксплуатации чистых зон, так и для обычных производственных вопросов. К такой связи относится :

- телефоны
- компьютерная сеть
- единое время
- внутренний радиоузел предприятия
- пожарная сигнализация
- интерком с важными рабочими участками как в чистых зонах, так и вне чистых зон
- передача и транспортировка проб на контроль
- решение аварийных и критических положений
- связь с отделом технического обслуживания и сервиса
- санузлы и комнаты отдыха

Человек, работающий в чистой зоне, в ходе работы практически не имеет возможность контактировать с внешней средой. Необходимо иметь в виду этот факт и оборудовать чистые комнаты соответствующими устройствами.

Заключение

Проектирование чистых зон и их оборудование требует соблюдения принципов, гарантирующих функциональность чистой зоны в рабочем состоянии. Каждая ошибка наказывается отрицательными выводами в ходе валидации. Особенно это относится к помещениям для стерильного производства, которые чрезвычайно требовательны к соблюдению всех принципов, назначение которых – минимизировать возможность контаминации продукта.

VII. Переодевание персонала для работы в чистых зонах

Введение

Производство лекарственных средств отличается особой сложностью в связи с необходимостью свести до минимума риск микробиологической контаминации, контаминации механическими частицами и пирогенными веществами. Большую роль играют правильные навыки персонала, специальное обучение и подготовка и ответственный подход людей, занятых на фармацевтическом производстве.

Основные навыки

К основным навыкам для работы в чистых зонах в соответствии с правилами GMP относятся следующие требования:

1. В чистые помещения запрещено входить в повседневной одежде, персонал, входящий в комнаты для переодевания (санпропускники), должен быть всегда одет в стандартную заводскую защитную одежду.
2. В чистых зонах не допускается носить ювелирные украшения и наручные часы.
3. В чистых зонах не допускается использование косметических средств.
4. Порядок переодевания и мытья должен быть определен в специальной инструкции, обязательной к исполнению.

Одежда для чистых зон

Люди в чистых зонах своим присутствием нарушают главные параметры чистой зоны, особенно уровень живых и неживых частиц в воздухе. Поэтому чистые помещения должны быть максимально защищены от воздействия тела человека на чистую зону. Этого можно избежать за счет правильного выбора одежды для чистых зон.

Какими свойствами должна обладать одежда для чистых зон:

- одежда должна защищать продукт от контакта с телом человека
- материал, из которого сшита одежда, образует фильтр, поэтому он должен быть плотным
- одежда не должна отделять волокна
- одежда должна закрывать максимально возможную поверхность тела
- одежда должна выдерживать стирку и стерилизацию
- одежда должна быть антистатической

Стандарты по одежде для чистых зон

В мире существует множество стандартов по одежде, которые определяют как качество ткани, так и способ исполнения одежды. К наиболее часто применяемым относятся в первую очередь стандарты IES (Institute of Environmental Sciences):

IES-RP-CC003.2 „Соображения по системе защитной одежды для чистых комнат и других контролируемых сред „ (включая дополнения по стерилизации защитной одежды)

IES-RP-CC005.2 „Перчатки и напалечники, используемые в чистых комнатах и других контролируемых средах „

Следующим примером является американский стандарт A.S.T.M. F51/68, который определяет допустимые пределы выделенных волокон и частиц по классам чистоты:

Класс	<i>Контаминация на квадратный фут</i>	
A	<i>Меньше, чем 1.000</i>	<i>частиц 5 микрон и больше</i>
	<i>Максимум</i>	<i>10 волокон</i>
B	<i>Меньше, чем 5.000</i>	<i>частиц 5 микрон и больше</i>
	<i>Максимум</i>	<i>25 волокон</i>
C	<i>Меньше, чем 10.000</i>	<i>частиц 5 микрон и больше</i>
	<i>Максимум</i>	<i>50 волокон</i>
D	<i>Меньше, чем 15.000</i>	<i>частиц 5 микрон и больше</i>
	<i>Максимум</i>	<i>125 волокон</i>
E	<i>Меньше, чем 25.000</i>	<i>частиц 5 микрон и больше</i>
	<i>Максимум</i>	<i>175 волокон</i>

Каждая фирма должна ввести стандарты одежды для чистых зон, которые в соответствии с GMP подразделяются по классам чистоты. Рекомендуется различать одежду для отдельных классов чистоты по цвету, например, одежда для класса D – зеленого цвета, для класса C - голубого цвета, для класса B – белого цвета. В стандарте предприятия должны быть также приведены отдельные компоненты одежды, которые используются в данных классах чистоты. Должна быть также приведена маркировка одежды по размерам.

Исполнение одежды для чистых помещений

Поскольку одежда используется в строжайше регламентированной среде, необходимо делать особое ударение на качество одежды, которая должна быть исполнена в соответствии с высочайшими требованиями. Одежда должна быть сшита с помощью качественных синтетических ниток, чтобы предотвратить распарывание швов и, тем самым, нарушение эффекта фильтрации.

Одежда

Крой одежды должен отличаться простотой без карманов, поясов и декоративных элементов. Идеальна я одежда состоит из одной части, стянута в талии, на запястьях и лодыжках. Аксессуары также должны подчиняться всем требованиям по качеству чистой одежды.

Головной убор

Головной убор должен полностью закрывать голову и волосы, должен быть удобен в носке (вокруг лица) и закрывать плечи.

Маска

Маска должна отделять небольшое количество частиц, должна быть удобной в носке, позволяющей свободный доступ воздуха.

Бахилы

Верхняя часть бахил должна быть из той же ткани, как одежда. Бахилы должны в достаточной степени закрывать нижние края брюк. Бахилы не должны спадать с ноги.

Перчатки

Пластиковые или резиновые перчатки не должны отделять частицы. Они должны быть длинными, чтобы закрывать манжеты на запястье.

Как должна выглядеть одежда для чистых зон

Одежда для чистых зон должна в соответствии с правилами GMP отвечать следующим условиям.

Для класса D: волосы и борода должны быть закрыты. Следует носить стандартную защитную одежду и соответствующую обувь или бахилы.

Для класса C: волосы и борода должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. Одежда практически не должна отделять волокна или частицы.

Для класса B: головной убор должен полностью закрывать волосы и бороду, он должен быть вставлен в воротник костюма. На лице необходимо носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить простерилизованные и неопудренные перчатки. и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края брюк должны быть вставлены в бахилы, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда практически не должна отделять волокна или частицы.

Как часто следует менять одежду?

Каждый работник в чистой комнате класса B должен быть обеспечен чистой стерильной защитной одеждой для каждой смены или по крайней мере на один день, если это оправдано результатами контроля уровня чистоты воздуха. Перчатки во время работы требуется регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять по крайней мере каждую смену (при каждом вхождении в рабочую зону). Для более низких классов чистоты - C,D – рекомендуется менять одежду ежедневно.

Стирка одежды

В соответствии с требованиями правил GMP необходимо одежду для чистых помещений стирать или очищать таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению частицами, которые впоследствии могут отделяться. Для такой одежды желательно иметь отдельные стиральные автоматы и сушики. Если волокна одежды повреждены неподходящей очисткой или стерилизацией, это может повысить риск отделения частиц. Работы по стирке и стерилизации необходимо выполнять в соответствии со стандартными рабочими методиками (СОП).

Назначение стирки и чистки одежды – очистить одежду от грязи и частиц с ткани. Для снижения опасности повреждения одежды в ходе стирки и очистки необходимо выполнить следующие шаги :

- сортировать одежду по типу ткани и степени загрязнения
- отделять бахилы (на них могут быть и осколки)
- фильтровать воду для стирки и полоскания
- фильтровать воздух для сушики
- регулярно контролировать одежду на повреждение
- стандартный объем загрузки на стирку
- стандартный цикл стирки
- стандартный цикл сушики
- документация по загрузке одежды

После стирки и сушики необходимо проверить одежду на загрязнение частицами. Такие тесты должны выполняться по каждой загрузке одежды и записываться в документы. Необходимо обеспечить мониторинг чистых комнат, в которых проводятся операции с чистой одеждой и ее контроль.

Упаковка и идентификация Упаковка и идентификация одежды должны выполняться в отдельной комнате. Упаковочный материал не должен выделять ворс, а одежда должна быть упакована так, чтобы до попадания на место ношения была обеспечена ее стерильность.

Стерилизация одежды Существуют три способа стерилизации одежды, которые используются в фармацевтической промышленности:

- автоклав для стерилизации паром
- окись этилена
- γ - излучение

Все три способа повреждают одежду:

- автоклав
- оказывает на одежду
- укорачивает срок службы одежды
- окись этилена
- идеальный для одежды
- непопулярный метод
- радиация
- ткань постепенно распадается

Для любого метода стерилизации необходимо наличие:

- документа, который свидетельствует, что стерилизация была выполнена в соответствии с СОП
- подробностей по каждой загрузке
- доказательства эффективности стерилизации
- данных по валидации процесса стерилизации чистой одежды

Санпропускник персонала

Пропускник служит как воздушный шлюз „airlock“ для входа и выхода персонала и материала. Это одно из средств обеспечения однонаправленного потока материала. Пропускник должен быть устроен как контролируемое помещение, оснащенное кондиционером с концевыми фильтрами HEPA. Санпропускник персонала всегда выдержан том же классе чистоты как чистая комната, для которой он предназначен.

Шлюзы проектируются в трех различных зонах с различным уровнем чистоты, например, отделенными переходной скамейкой или маркировкой.

Черная зона: Черная зона образует переход между неконтролируемой и контролируемой зонами. Черная зона не нуждается в контролируемой среде. Здесь может находиться склад ограниченного числа комплектов одежды, а также личной одежды и вещей, сумок, часов, ювелирных украшений персонала, и т.д.

Серая зона: Зона, в которой уровень чистоты среды находится между белой и черной зонами, это переходная зона между белой и черной зонами. В этой зоне может находиться склад моющих средств, но также и запасы чистой одежды, которая хранится отдельно от повседневной одежды.

Белая зона: Обеспечивает вход в контролируемое помещение непосредственно или через воздушный душ. При проектировании такой зоны необходимо рассчитывать уровень чистоты приблизительно на уровне окружающего класса чистоты как контролируемая зона. В зоне должно быть большое зеркало для контроля состояния одежды

Барьеры между отдельными зонами должны выполнять также функцию психологического барьера. Там, где это необходимо, могут использоваться переходные скамейки.

Операции, выполняемые в отдельных зонах (класс чистоты В)

Черная зона

- снять макияж
- снять ювелирные украшения

- снять защитную одежду
- обуть рабочую обувь
- надеть головной убор
- перейти через барьер (переходную скамейку)

Серая зона

- не меньше 1-2 минут мыть кисти рук и руки до локтей (умывальник должен быть с ножной педалью)
- высушить руки под автоматическим феном
- продезинфицировать руки и нанести крем для рук
- надеть „переодевательные“ перчатки
- надеть головной убор (волосы и борода должны быть спрятаны)
- снять обувь
- продеть ноги в штанины одновременно, причем одежда не должна прикасаться к полу
- всунуть руки в рукава и натянуть одежду
- застегнуть одежду и вставить головной убор в воротник на шее
- затянуть одежду вдоль запястий и лодыжек
- обуть рабочую обувь
- надеть маску
- перейти барьер (переходную скамейку) с надеванием бахил

Белая зона

- надеть бахилы
- проверить одежду перед зеркалом
- исправить погрешности, если это необходимо
- пакет, в котором была одежда, положить в контейнер
- снять „переодевательные“ перчатки
- надеть стерильные рабочие перчатки и продезинфицировать их
- вход в чистую зону

Операции, выполняемые в отдельных зонах (класс чистоты C и D)

Серая зона

- снять макияж
- снять ювелирные украшения
- снять защитную одежду
- обуть рабочую обувь
- надеть бахилы (так, чтобы они не прикоснулись к полу)
- перейти барьер (переходную скамейку)

Белая зона

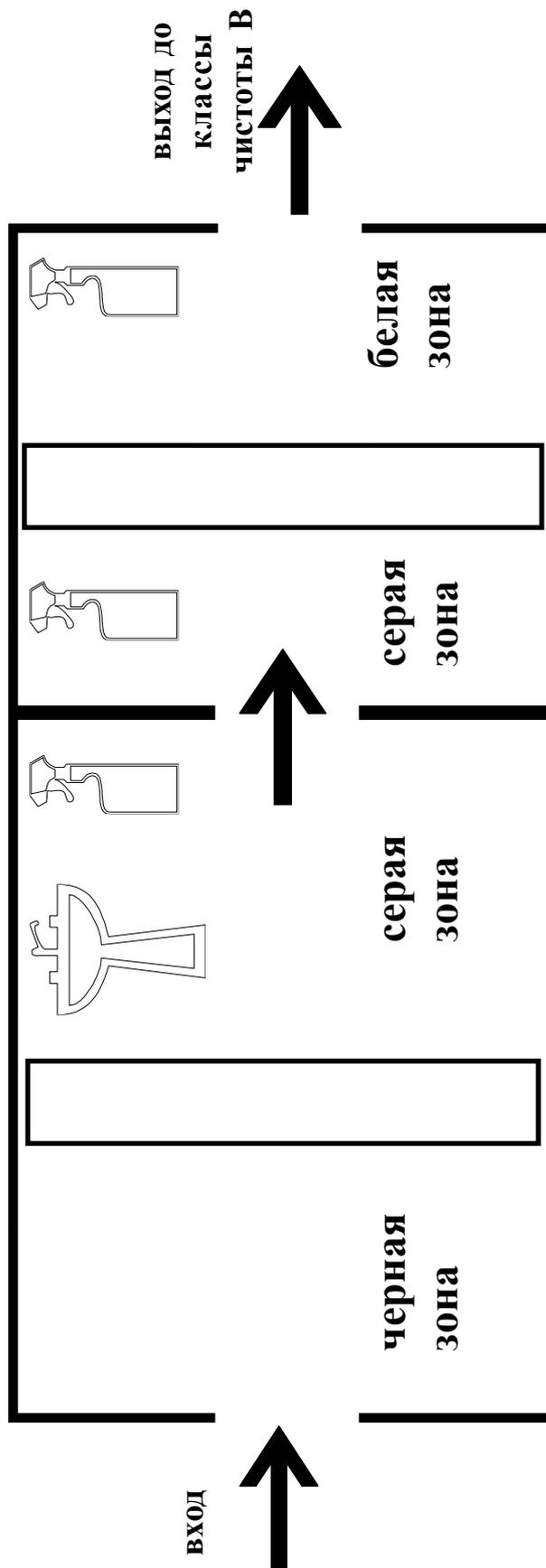
- не меньше 1-2 минут мыть кисти рук и руки до локтей (умывальник должен быть с ножной педалью)
- высушить руки под феном
- продезинфицировать руки

- надеть чистую одежду
- затянуть одежду вдоль запястий и лодыжек
- надеть головной убор и закрыть волосы и бороду
- продезинфицировать руки
- проверить одежду перед зеркалом
- исправить погрешности, если это необходимо
- продезинфицировать руки
- вход в чистую комнату

При выходе из чистой комнаты обычно выполняется противоположная операция. Защитная одежда и обувь выносятся в бельевой ящик вне шлюза.

Поток воздуха в шлюзе должен ограничить до минимума контаминацию движущимися частицами из черной зоны в белую, поток должен двигаться в направлении от белой зоны к черной.

На рисунке схематически изображен классический санпропускник для персонала для класса чистоты В.



VIII. Поведение персонала в чистых зонах

Подбор персонала

Персонал и, в первую очередь, его поведение в чистых зонах – основное условие как для правильного использования данной технологии, так и для эффективного и надежного фармацевтического производства. Для работы в чистых зонах следует выбирать сотрудников с высоко ответственным отношением к работе. Потому что именно от ответственного подхода персонала к работе зависит тщательность выполнения и соблюдения производственных операций и операций очистки.

Важную роль играет при подборе персонала и возрастной ценз. На должность операторов рекомендуется, как правило, принимать в первую очередь молодых людей в возрасте до 30 - 35 лет. Главная причина – определенная физическая нагрузка при работе в чистых зонах (т.е, в первую очередь – выдержать в закрытом помещении в специальной одежде). Вторая причина та, что люди старшего возраста генерируют значительно больше частиц в связи со старением, шелушением кожи, выпадением волос и тому подобное. Возраст и опыт людей старшего возраста наоборот является преимуществом при подборе персонала на контрольные и руководящие должности.

Следующий важный фактор – курение. Доказано, что курильщики представляют для чистых зон значительно более высокую нагрузку, чем люди, которые не курят. Основной фактор – выделения из дыхательной системы. У курильщиков одновременно значительно выше предпосылка недисциплинированного подхода к работе в связи с “желанием” закурить в течение рабочего дня, что приводит к нарушению рабочего ритма, а часто – и принципов для работы в чистых зонах.

Обучение и тренировка персонала Правила GMP вменяют общую обязанность по обучению персонала. Для работы в чистых зонах это требование действует в двойном размере, поскольку поддержание уровня требует участия и знаний всего персонала. Опыт показывает, что практически исключается возможность правильной эксплуатации чистых зон без отличной подготовки и тренировки персонала.

Поведение персонала должно стать навыком в результате достаточной тренировки!

В европейских „Указаниях по GMP“ в 1-м дополнении по стерильному производству приведено:

„8. Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть тщательно проинструктированы и за ними должен быть установлен строгий надзор.“

В соответствии с указаниями GMP для поведения персонала в чистых зонах действуют следующие основные правила:

1. В чистых зонах должно присутствовать только минимальное количество требуемого персонала.
2. Весь персонал, включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием, должен проходить регулярное обучение, в том числе и по основам микробиологии.
3. Посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения, должны находиться под непрерывным надзором.
4. Персонал, участвующий в обработке сырья из тканей животных или работающий с культурами микроорганизмов не должен входить в чистые зоны. Если же его присутствие необходимо, то оно допускается только после прохождения строгой процедуры деконтаминации.
5. Необходимы высокие требования к личной гигиене и чистоте.
6. Персонал должен проходить регулярный медосмотр.

Требования по поведению в чистых зонах

Эксплуатация и эффективность чистых зон зависят в первую очередь от персонала, который в них работает или иногда появляется (пробоотборщики, работники технического обслуживания и т.п.). Влияние персонала зависит в первую очередь от:

- личной гигиены
- процедур переодевания
- тщательности в одежде
- состояния здоровья
- выполнения рабочих операций

Личная гигиена

Очень важное значение имеет также оценка уровня личной гигиены персонала и влияние его физического самочувствия. Сотрудники, о которых общеизвестно, что они не соблюдают и в повседневной жизни правила личной гигиены, совершенно неприемлемы для работы в чистых зонах.

Персонал, участвующий в обработке сырья из тканей животных (которые не используются в текущем технологическом процессе) или работающий с культурами микроорганизмов, не должен вообще иметь доступ в чистые зоны.

Личная гигиена операторов, работников сферы технического обслуживания и работников контроля играет принципиальную роль при работе в чистых зонах для стерильного производства и особенно для асептического производства с учетом возможности микробной контаминации. Существует не только угроза прямой опасности контаминации зоны от человека с низким уровнем личной гигиены, но следует, к сожалению, предполагать, что люди подобного типа склонны к беспорядку, лени и халатности. Работа в чистых зонах означает практически непрерывную уборку и очистку. Личные качества, связанные с гигиеной, - важный фактор безопасной эксплуатации чистых зон. В чистых зонах совершенно недопустимо:

- пить
- принимать пищу
- жевать жевательную резинку
- курить

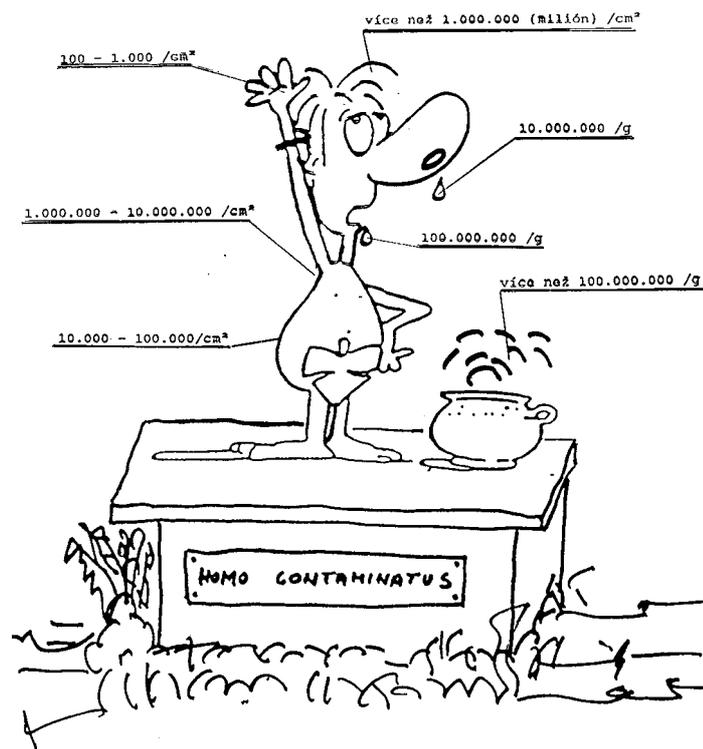
Данный запрет относится также без исключения ко всем санпропускникам для персонала и материальным шлюзам, ведущим в чистые зоны.

Процедуры переодевания

Один из важных элементов поведения персонала – процедуры переодевания в санпропускниках при входе в чистую зону и при выходе из нее. Такие процедуры, кроме собственно переодевания в специальную одежду, выполняют и психологическую функцию, когда переводят сотрудника из "обычной" среды в "контролируемую" среду.

Тщательность одежды

Одежда, предназначенная для чистых зон, выполняет в первую очередь функцию защиты продукта от контаминации продуктами, которые генерирует человек. Помните, что человек - "homo contaminatus" и может привести к контаминации продукта как частицами, так и в первую очередь микроорганизмами (см. рисунок). Поэтому необходимо, чтобы специальная одежда тщательно закрывала волосы, кожу и нижнее белье.



Состояние здоровья

Хорошее здоровье – одно из главных требований GMP. Люди, страдающие частыми заболеваниями или бациллоносители ни в коем случае не должны иметь доступ к прямому контакту с продуктом.

Общепринято, что в чистых зонах не могут работать люди с инфекционными заболеваниями, с ранами, больные другими болезнями или просто простуженные. Должны существовать правила, которые запрещают доступ больным сотрудникам в чистые зоны. За соблюдением таких правил должны следить отдельные руководители производственных участков, которые также несут ответственность за их соблюдение.

Фирма должна также ввести систему регулярных профилактических осмотров. Частота осмотров зависит от характера производства. Минимально допустимым считается по меньшей мере годичный цикл. В обоснованных случаях желательно сотрудничество с врачом, которому известна проблематика производства.

Также люди с лишним весом, которые часто и обильно потеют, неприемлемы для работы в чистых зонах.

Выполнение рабочих операций Операторы и сотрудники участка технического обслуживания должны при выполнении рабочих операций, т.е. в ходе производства, вести себя принципиально иначе, чем принято в остальных зонах. Главное правило – щепетильная защита от любой контаминации чистой зоны,

независимо от того, касается ли это обрабатываемого продукта или другого материала. Следующее правило - немедленная ликвидация возникшей контаминации. Это означает в первую очередь строгое соблюдение требований по очистке или же дезинфекции всех контаминированных поверхностей, материалов, пособий и т.п. сразу же после их контаминации.

Следующее правило общего действия гласит, что все рабочие процедуры должны быть заранее подготовлены и продуманы так, чтобы персонал не был вынужден импровизировать и вести себя не в соответствии с правилами. Не допускается отрывать в ходе процесса крышки машин по причине возможного генерирования частиц в критическую зону.

Все, что можно выполнить вне чистой зоны, рекомендуется подготовить вне рабочей зоны и доставить в чистую комнату по одному из возможных входных путей.

К компонентам GMP относится и план чередования персонала в течение смены так, чтобы люди не проводили все рабочее время в чистой зоне. Особенно в случае выполнения сложных операций следует разработать реальный временной план.

Пребывание в чистых зонах В чистых зонах необходимо наличие минимального количества персонала, необходимого для производства. Такое требование имеет особо важное значение для асептических процессов. Пребывание внутри чистых зон должно быть сведено до минимума на неизбежно необходимое время. Контрольные операции и инспектирование должны выполняться по возможности вне чистых зон. Человек представляет непрерывную угрозу контаминации частицами и микробами.



Движение в чистых зонах Операции в чистых зонах следует разработать так, чтобы они не требовали резких и интенсивных движений. Идеальным является состояние, когда сотрудник выполняет "мягкие"

движения и как бы “плывет” по комнате. Такое состояние, естественно, иллюзия чистой воды. Но тем не менее, следует постоянно руководствоваться стремлением как можно ближе подойти к идеалу. Каждая физическая нагрузка повышает генерирование частиц человеком и приводит в турбулентному движению частиц в зоне (см. рисунок “Господин Кудлачек”).

Порядок движения лиц в чистых зонах должен стать предметом тщательной тренировки. Идеальная возможность для изучения ошибок и недостатков в движении людей предоставляется в ходе валидации. Часто имеет смысл использовать и видеозаписи (если это условия производства позволяют).



Рисунок: Господин Кудлачек

Этот мужчина (**господин Кудлачек**) генерирует сидя или стоя **100.000** частиц/мин.

При медленной ходьбе (3,2 км/ч) он бы генерировал **5.000.000** частиц/мин.

При более быстрой ходьбе (5,6 км/ч) он будет генерировать **7.500.000** частиц/мин.

При очень быстрой ходьбе (8,0 км/ч) он будет генерировать **10.000.000** частиц/мин.

Господин Кудлачек - самый страшный враг чистых зон!!!

Группы риска среди персонала В каждой фармацевтической фирме существуют группы сотрудников, которые представляют определенный риск для чистых зон. Практика показала, что, как правило, к ним относятся сотрудники технического обслуживания, исследователи и сотрудники отдела развития и разработок, а также подсобный персонал.

Сотрудники, занимающиеся техническим обслуживанием – во всех случаях относятся к своеобразной группе персонала, которая стремится устанавливать свои правила. Необходимо это вовремя определить и не предоставить возможности для развития их собственных намерений.

Сотрудники отдела исследований и разработок смотрят на правила поведения в чистых зонах неуважительно и не соблюдают их. Это естественно, поскольку высокий интеллектуальный потенциал всегда сопротивляется “военной дисциплине””, но, к сожалению, в данном случае он должен подчиниться правилам, в противном случае под угрозу поставлена и дисциплина остального персонала.

Подсобный персонал проблематичен в первую очередь по той причине, что не соблюдает установленные правила в большинстве случаев по незнанию, либо по присущей лени. Задача руководства и сотрудников контрольных подразделений – минимизировать нежелательное влияние такого персонала.

Заключение

Поведение персонала в чистых зонах отражает подход руководства фирмы к проблематике фармацевтического производства, в первую очередь асептических процессов. Техническая оснастка, как правило, в начале эксплуатации бывает очень хорошей, но только длительное использование чистых зон и оборудования покажет, готовы ли в принципе операторы к работе с новой технологией. Нет более грустной картины, чем “новая чистая зона”, которая после определенного времени использования выглядит совершенно также, как “старые цеха”.

IX. Очистка и санитарная обработка ЧИСТЫХ ЗОН

Введение

Проблематика чистых зон требует кроме четкого поведения персонала в ходе технологического процесса и четкого технического решения, также эквивалентного, то есть четкого, подхода к работам, которые обычно называют уборкой. Поддержание постоянного стандарта чистых зон требует знаний, которые необходимы для бесперебойной работы и, тем самым, для поддержки системы гарантии качества фирмы. Неконтролируемое поведение при таких на первый взгляд банальных операциях может впоследствии вызвать ряд погрешностей в качестве продукта, что влечет за собой экономические потери. Фармацевтическое производство необходимо воспринимать как процесс, который при очень упрощенном приближении состоит из трех главных процедур. К ним относятся :

- подготовительные процедуры
- производственные процедуры
- процедуры очистки

Важно осознавать, что процедуры очистки следуют после производственных процедур, но в то же время предшествуют следующим производственным процедурам. Процедуры очистки и производства находятся в замкнутой взаимной связи, неправильно выполненная процедура очистки может повлиять на качество продукта. Поэтому необходимо уделять процедурам очистки такое же внимание, как производственным процедурам.

Контаминацию

или загрязнение можно наилучшим образом выразить через количество остатков в:

- среде
- оборудовании
- материале

В зависимости от способа распространения остаточных продуктов контаминация может быть однородной или неоднородной. При неоднородной контаминации важно знать источники контаминации и места максимального загрязнения, которым необходимо уделять повышенное внимание.

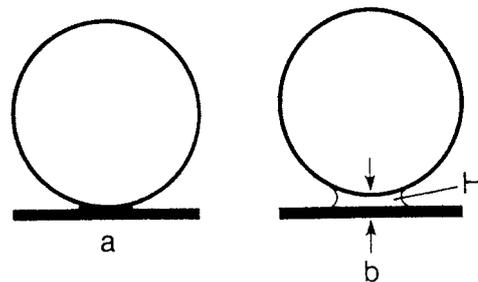
На производстве остаточные продукты обычно появляются в форме частиц разной величины. В зависимости от характера остаточных продуктов можно разделить загрязнения на:

- физические
- химические
- биологические

Первичные силы, которые влияют на прилипаемость частиц малых размеров к сухим поверхностям, - это межмолекулярные силы притяжения Лондона/Ван дер Ваальса, которые обратно пропорциональны шестой степени расстояния между ними. По этой причине сложнее удалить частицы меньшего размера, чем частицы большие.

Электростатические силы также создают силы притяжения и прилипания между частицей с электрическим зарядом и поверхностью. Такие силы будут наиболее низкие в чистой зоне, где существует защита от статического электричества, однако в противном случае электростатические силы могут играть важную роль.

В качестве третьей необходимо принять во внимание капиллярную конденсацию. На основании данного явления образуется жидкостный мениск или мостик в зазоре между частицей и прилегающей поверхностью, который вследствие поверхностного натяжения придерживает частицу на поверхности. Такая конденсация может произойти, если влажность воздуха находится значительно ниже точки росы окружающей среды и отражает свойства и геометрическую форму суженного зазора между частицей и поверхностью.



Удаление частиц с поверхности требует преодоления силы адгезии, удерживающей частицы на поверхности (силы Лондона/Ван-Дер-Ваальса и адгезия посредством жидкостного мостика). При тщательном подборе моющего средства (экспериментально) можно силы притяжения уменьшить или аннулировать. Процессы очистки и санитарной обработки служат таким образом для удаления контаминации из среды и с оборудования.

Требования GMP

В "Указаниях по надлежащей практике производства лекарственных средств" данной проблематике посвящены следующие положения:

5/18 *Необходимо предотвратить контаминацию любого исходного сырья или продукта другим исходным сырьем или продуктом ...*

5/19 *Предупредить взаимную контаминацию можно с помощью технических или организационных мер :*

- е) *используются процедуры уборки, очистки и деконтаминации, эффективность которых была проверена заранее. Известно, что наиболее распространенный источник взаимной контаминации – недостаточная очистка.*

В 1-м дополнении к данным „Указаниям ...“ приводятся также требования к проведению дезинфекции (санитарной обработки) в чистых зонах.

32. *Эффективная санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Зоны следует часто и тщательно очищать в соответствии с письменными инструкциями, утвержденными отделом обеспечения качества. Необходимо применять несколько типов дезинфицирующих средств. Необходимо осуществлять регулярный контроль для обнаружения появления устойчивых штаммов микроорганизмов.*
33. *И дезинфицирующие средства следует контролировать на микробиологическую чистоту. Разбавленные растворы следует содержать в предварительно очищенной таре и не хранить в течение длительного времени, за исключением тех, которые стерилизуются. Не следует пополнять свежим раствором частично опорожненные емкости.*
34. *Для снижения микробиологической в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.*

Очистка и санитарная обработка Первоочередное назначение чистых зон – защита от остаточных продуктов как физического характера (частицы), так и биологического (бактерии, грибы, дрожжевые грибы) которые оседают в виде частиц в мертвых зонах под действием электростатического заряда и распространения тепла. Система кондиционирования воздуха в чистых зонах играет роль высоко эффективного “пылесоса”, назначение которого привести частицы во взвешенное состояние и вытянуть их в окружающую среду вне зоны.

Мойка и очистка служат в первую очередь для удаления физических и химических остаточных продуктов. Напротив, для удаления остаточных продуктов биологического характера (микроорганизмов) служат процессы стерилизации и дезинфекция.

Стерилизация – наиболее эффективный процесс умерщвления микроорганизмов. К основным типам стерилизации в первую очередь относятся:

- стерилизация паром
- стерилизация сухим жаром
- фильтрация
- химическая стерилизация
- излучение

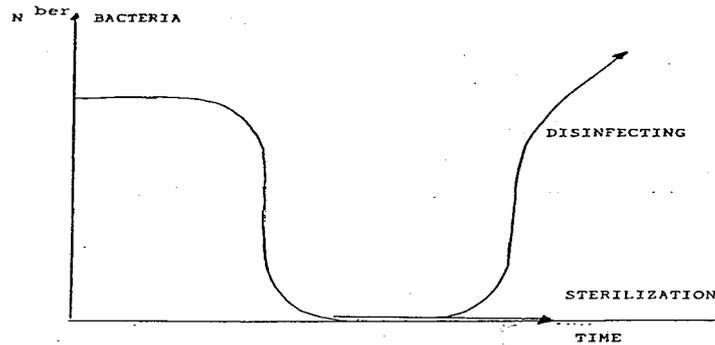
Перечисленные процессы стерилизации используются в процессе очистки и санитарной обработки главным образом для подготовки пособий и средств. Например, фильтрация используется для растворов моющих и дезинфицирующих средств, стерилизация паром или сухим жаром – для некоторых рабочих пособий (держатели, губки, куски ткани), которые используются в асептической среде. В особых случаях находят применение и остальные типы стерилизации, главным образом для одноразовых пособий.

Для дезинфекции следует выбирать средства, которые эффективно действуют на организмы, специфические для конкретной фирмы. Выбор дезинфицирующих средств должен выполняться с участием специалиста по микробиологии, который знает как проблематику чистых зон, так и условия конкретного производственного участка.

активное вещество	концентрация %	подвергается воздействию до	воздействие на			
			G +	G -	споры	вирусы
спирты	50 - 90	высыхание	+	+	-	+
альдегиды	1 - 10	60 мин	+	+	+	+
гипохлориты	0,5 - 10	30 мин	+	+	(+)	+
перекиси	0,1 - 3	60 мин	+	+	(+)	+
тетраалкильные соли аммония	0,1 - 10	30 мин	+	-	-	-
йод	0,1 - 5	30 мин	+	+	+	+

В таблице приведен простой обзор типов активных веществ, которые используются для дезинфекции. Как видно из таблицы, не все вещества проявляют активность по отношению ко всем формам микроорганизмов, что влияет на их выбор для санитарной обработки. Кроме того, некоторые из данных веществ при низкой концентрации вызывают только остановку роста микроорганизмов, в то время, как при высокой концентрации - их смерть. Поэтому для операций санитарной обработки должна быть в документации указана и концентрация таких реактивов.

Разница между дезинфекцией и санитарной обработкой наглядно представлена на рисунке. Оба метода снижают количество микроорганизмов, но при дезинфекции может через какое-то время отмечаться их рост, в то время, как после стерилизации микроорганизмы уже не появятся.



Сравнение эффективности стерилизации и дезинфекции

Диапазон очистки и санитарной обработки

GMP требует, чтобы каждая операция была описана и утверждена ответственными лицами. Это в равной степени относится и процессам очистки и санитарной обработки. В соответствующем документе (СОП) должно быть в первую очередь указано, что будет предметом очистки или санитарной обработки. С этой точки зрения необходимо определить точный диапазон процессов очистки для разных сред:

□ *наружная среда*

Очистка и уборка наружной среды – профилактика опадания контаминации в чистые зоны и одновременно профилактика избыточной нагрузки на воздушные фильтры системы кондиционирования воздуха.

В ходе очистки наружной среды необходимо особое внимание уделять в первую очередь:

- зонам всасывания воздуха для кондиционеров и их ближайшему окружению
- машинным залам кондиционеров
- зонам выхлопа воздуха из системы кондиционирования (особенно в случаях предусмотренных фильтров и на вытяжке воздуха)

□ *внутренняя среда*

По внутренней среде необходимо уделять повышенное внимание в первую очередь известным критическим точкам, которые по длительному опыту всегда являются центром загрязнения. К ним, как правило, относятся :

- санпропускники на входе и выходе (шлюзы)
- вспомогательные помещения (уборочные, кладовые, техобслуживания)
- связанные помещения (коридоры, склады)

Именно эти помещения персонал часто не балует своим вниманием, а инспекторы GMP, наоборот, с большой радостью их контролируют. Естественно, основное внимание следует уделять главным производственным комнатам.

□ внутренняя оснастка, машины и оборудование

При очистке следует уделять адекватное внимание и внутренней оснастке чистых зон. Здесь также важную роль играет фактор правильной подборки оборудования, в том числе и машин, так, чтобы были выполнены условия их применения в чистых зонах и мебель или технологическое оборудование не были сами источниками контаминации. В процессе очистки следует также уделять особое внимание следующим деталям:

- отдельные части мебели
- умывальники, раковины, стоки
- одежда
- хранимое исходное сырье и его упаковка
- пособия для работы в чистых зонах
- технологические машины и оборудование

По всем перечисленным средам, оборудованию и материалам в СОП должны быть по меньшей мере конкретизированы:

- тип очищающих и дезинфицирующих средств
- методика подготовки очищающих и дезинфицирующих растворов
- пособия по очистке
- время воздействия дезинфицирующих средств
- требования по безопасности

Персонал

Операторы, выполняющие операции мойки, очистки и санитарной обработки чистых зон, должны проходить регулярный тренинг по:

- переодеванию в специальную одежду
- поведению в чистых зонах
- методике очистки и санитарной обработки
- правилам техники безопасности

На такие операции нет необходимости задействовать производственный персонал, но следует проверять надежность выбранного персонала (знания, состояние здоровья, поведение).

Также сотрудники, занимающиеся техническим обслуживанием, и сторонние сотрудники, должны безоговорочно подчиняться требованиям правил по чистым зонам. Сотрудники, занимающиеся техобслуживанием, должны в чистых помещениях пользоваться особым инструментом, который нельзя использовать в других местах. Такой инструмент отличается высококачественной обработкой поверхности, позволяющей проводить дезинфекцию и стерилизацию.

Средства и пособия для очистки Для очистки и санитарной обработки чистых зон следует использовать только специальные пособия, выбору и подготовке которых необходимо уделять достаточное внимание. Такие пособия и средства нельзя использовать в других местах, кроме чистых зон. Для зон различных классов чистоты должны быть отдельные пособия (особенно для классов „А“ и „В“).

Пылесосы

В чистых зонах пылесосы – очень эффективное средство очистки, но они должны быть оборудованы HEPA фильтром на выходе во избежание контаминации среды. Фильтр должен пройти контроль на целостность и герметичность монтажа. Кроме того, конструкция пылесоса должна обеспечить простоту очистки и дезинфекции.

Емкости

Для приготовления и использования очищающих и дезинфицирующих реактивов следует использовать гладкие металлические (лучше всего из нержавеющей стали) или пластиковые емкости (ведерки и т.п.). В случае использования более дешевых пластиковых емкостей необходимо выполнять повышенный контроль трещин, где может отмечаться рост микроорганизмов.

Бутылки - пульверизаторы

Такие бутылки обычно снабжены механической помпой или распылителем под давлением. Используются главным образом для распыления жидкости по стенам и рабочим поверхностям, которые потом вытираются. Следует уделять внимание чистоте таких емкостей.

Транспортные тележки

Если для перевозки пособий используются транспортные тележки, то они должны быть выполнены из металла (нержавеющая сталь) с гладкой поверхностью. Конструкция тележек должна обеспечивать простоту очистки.

Губки, мочалки, шпатели и ткани Такие пособия должны быть выполнены из специальных материалов (нетканые материалы, полиуретановые пены и т.п.), которые специфицированы для использования в чистых зонах. Эти материалы ни в коем случае не должны выделять частицы, которые могут контаминировать чистые зоны. Отдельное внимание следует уделять контролю данных пособий на способность к крошению.

Рекомендуется, чтобы такие пособия были одноразовыми и стерильными. Точно также держатели для губок и мочалок должны проходить стерилизацию. Для асептических помещений это обязательное требование.

Щетки и швабры

В чистых зонах такие средства используются в минимальных объемах, поскольку их нельзя стерилизовать, а дезинфекция и очистка могут быть выполнены с большим трудом. В случае их использования в чистых зонах обязательно, чтобы они были из синтетических материалов (нейлон) и не выделяли частиц.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ! Ни в коем случае не допускается использование пособий с деревянными компонентами. Такие пособия нельзя стерилизовать, с трудом можно дезинфицировать и очень часто они являются источником микроорганизмов.

Реактивы

Очищающие и дезинфицирующие реактивы либоготавливаются прямо на предприятии, либо доступны в коммерческой сети. В обоих случаях их использование должно опираться на опыт с процессом производства и использования чистых зон. Реактивы, доступные в коммерческой сети, должны быть сертифицированы для данного класса чистоты (в первую очередь для стерильного и асептического производства).

Процедура очистки

Для внутренней среды чистых зон, их оснастки, машин и оборудования следует соблюдать следующую процедуру очистки:

1. Ознакомление с документацией
2. Подготовка пособий
3. Вход в чистую зону
4. Приготовление очищающих растворов
5. Вход в комнаты, подлежащие очистке
6. Удаление избыточных материалов и грубых нечистот
7. Очистка оборудования
8. Очистка потолков, стен и полов
9. Устранение очищающих пособий и материалов
10. Очистка санпропускников и вспомогательных помещений
11. Изъятие использованных материалов и очистка пособий
12. Запись о выполненных операциях

Очистка наружных помещений как правило выполняется как самостоятельная процедура, которая в большинстве случаев связана с операциями регулярного профилактического технического обслуживания (замена фильтров и т.п.). В ходе такой процедуры используются обычные методики уборки, действующие на предприятии, поскольку речь идет о помещениях, в которых не находится ни продукт, ни какой-либо производственный материал.

1. Ознакомление с документацией Каждый процесс очистки или санитарной обработки, который проходит в чистых зонах, должен начинаться с ознакомления (или по крайней мере просмотра) с соответствующим СОПом. Для упрощения данной ежедневной операции можно с успехом использовать описание процедур очистки и санитарии с помощью рисунков.

Известно, что дезинфицирующие средства следует периодически менять во избежание возможного появления устойчивости микроорганизмов по отношению к используемому реактиву или создания предпосылок для аллергической реакции людей. в это связи СОП должен содержать план – график замены разных типов дезинфицирующих реактивов (либо содержать ссылку на него).

2. Подготовка пособий

Подготовка всех средств и пособий для очистки и санитарной обработки чистых зон должна быть выполнена до внесения в чистые зоны. Здесь действует простой принцип, что ни один материал не должен вызывать контаминацию помещений, подлежащих очистке. Поэтому все средства очистки и санитарной обработки, а также пособия, должны быть, в свою очередь, очищены и пройти санитарную обработку.

Весь материал может быть доставлен в чистые зоны только через материальные шлюзы. Действует очень важное правило, что любой материал, который вносится в чистые зоны, должен быть чистым. Поэтому необходимо, чтобы все пособия (т.е., пылесос, емкости, тележка, упаковочный материал губок, мочалок, тряпок, концентраты реактивов и т.п.) были тщательно очищены и продезинфицированы. Отдельное внимание следует уделять недоступным местам, таким, как например колеса тележки или ее нижняя часть. Если материал продезинфицирован, то его можно использовать только по истечении времени экспозиции использованного дезинфицирующего реактива.

3. Вход в чистые зоны

Доступ всего персонала в чистые зоны, в том числе и операторов, занимающихся очисткой, возможен только через санпропускники для персонала. В таком санпропускнике каждый оператор наденет специальный костюм, причем стандартным способом, навыки которого приобретаются в ходе регулярного тренинга. Специальная одежда для чистых зон должна закрывать волосы, кожу и нижнюю одежду во избежание контаминации чистых зон. Одновременно с переодеванием по стандартной методике выполняется тщательная очистка кожи (снятие макияжа), мытье и дезинфекция рук.

Используются и защитные пособия, если этого требует характер средств очистки и дезинфекции (маски, перчатки и т.п.).

4. Приготовление очищающих растворов

Приготовление растворов для очистки и деконтаминации должен выполнять обученный и подготовленный персонал в соответствии с утвержденными письменными инструкциями. В противном случае существует возможность:

- потери эффективности раствора,
- контаминация от возможного осадка,
- опасность для операторов.

Совершенно необходимо, чтобы приготовление растворов для очистки и деконтаминации выполнялось до начала процесса очистки, который должен проходить стандартно без лишнего прерывания..

Для приготовления растворов для очистки и деконтаминации следует использовать только свежие (непросроченные) и отфильтрованные концентрированные растворы реактивов. Фильтрация должна быть выполнена через фильтры 0,2 мкм так, чтобы ограничить возможность появления бактериальных спор, которые после собственно процесса могли бы расти и контаминировать продукт. Для разбавления концентрированных растворов реагентов следует использовать воду для инъекций или свежешелуфированную очищенную воду.

В связи со стандартностью операции приготовления растворов следует отмеривать как воду, так и деконтаминирующие реактивы (в соответствии с действующими инструкциями). При растворении концентраты реактивов добавляются в воду (не наоборот), чтобы избежать изменения их концентрации за счет неадекватного разбрызгивания.

Собственно приготовление растворов для очистки и деконтаминации должно проходить в классе чистоты, для которой эти растворы предназначены. Для классов чистоты „А“ и „В“ допускается приготовление растворов в классе „С“ с последующей фильтрацией в классе „А“. Если растворы приготавливаются “впрок”, следует использовать стерильные и чистые контейнеры, которые тщательно маркированы. Запасы разбавленных растворов (не должны превысить запас на несколько суток) следует хранить в тех классах чистоты, для которых они предназначены.

5. Вход в комнаты, подлежащие очистке

Если комнаты, подлежащие очистке отделены от подготовительных помещений с помощью шлюза для материала и персонала (например, помещения класса „А“ и „В“), необходимо некоторые операции повторить:

- для переноса растворов реактивов - шаг „3 – Перенос пособий в материальный шлюз „
- для входа персонала - шаг „4 – Вход персонала в чистые зоны“.

Естественно, что эти операции выполняются в соответствии с инструкциями для высших классов чистоты.

В случае если в комнаты, подлежащие очистке, не нужно проходить через шлюзы, следует по меньшей мере соблюдать “золотое” правило:

„Никогда не загрязнять среду, в которой проводится очистка“.

6. Удаление избыточных материалов и грубых нечистот

До начала процесса очистки следует удалить из данного помещения все материалы, пособия и части оборудования, которые не используются для очистки. Причина этой операции заключается в минимизации всех возможных источников контаминации.

Избыточные или неиспользованные материалы следует надлежащим образом упаковать и вынести обратно в шлюз материала. Эти материалы будут затем ликвидированы или перенесены на соответствующие склады.

Все съемные компоненты оборудования и производственные пособия, которые требуют особой очистки (например, в моечной машине) либо могут быть в ходе очистки повреждены, следует перенести через шлюз материала в специальные помещения, где будет выполнена их очистка, дезинфекция или же и стерилизация.

Грубые нечистоты (рассыпанный или разлитый продукт, контейнеры, пробки, стекло, части продукта, упаковочные материалы, пособия и т.п.) следует устранить в ходе следующего шага процедуры очистки. Для этой цели можно воспользоваться синтетическими щетками или швабрами, однако вся операция должна выполняться медленными движениями в направлении **от чистого к грязному**, для предотвращения контаминации. Идеальным представляется использование вакуумного отсоса, которое особенно выгодно для очистки оборудования, щелей и недоступных мест. По необходимости грубая очистка в трудно доступных местах выполняется вручную с помощью специальных тканей или губок.

7. Очистка оборудования

После устранения грубых нечистот следующий шаг – очистка поверхности и санитарная обработка производственного и вспомогательного оборудования. **ВНИМАНИЕ!** Все оборудование должно быть выключено.

Собственно очистка внутренних частей оборудования (т.е., поверхностей, которые вступают в непосредственный контакт с продуктом) входит, как правило, в производственный процесс как его часть и выполняется обслуживающим персоналом по окончании технологического процесса либо перед началом нового в зависимости от характера продукта.

Мойка, очистка и санитарная обработка наружной поверхности оборудования выполняется медленными движениями по направлению *сверху вниз* путем влажного вытирания. Такой процесс с описанием чередования моющего

и дезинфицирующего раствора с последующим споласкиванием будет описан ниже. Можно использовать и распылители растворов реактивов, однако необходимо предотвратить затекание растворов.

Большое внимание следует уделять очистке щелей, мертвых углов, горизонтальных плоскостей и нижних частей оборудования. В этом случае соблюдается направление очистки *от чистого к грязному*. Электрические контакторы, мониторы или же управляющие элементы следует очищать с особой тщательностью (электростатический заряд).

Если оборудование оснащено металлическими или пластиковыми конвейерами, следует уделять особое внимание местам, где происходит их истирание. Также следует уделять особое внимание и механическим частям оборудования (штыри наполнения, укупоривающие головки и т.п.), которые могут вызвать контаминацию среды в результате своего движения. Такие части должны быть обработаны после процесса в соответствии с планом профилактического техобслуживания.

8. Очистка потолков, стен и полов

При очистке и санитарной обработке комнат чистых зон используется влажная уборка в следующей очередности:

- потолок - *направление от HEPA фильтров к стенам*
- стены - *направление сверху вниз*
- пол - *направление от наиболее удаленного места к выходу*

Для очистки и санитарной обработки следует использовать свежие растворы реактивов и новые губки, мочалки или куски ткани. Для потолков и стен отдается предпочтение растворам, содержащим дезинфицирующие реактивы. В случае использования отделенных растворов (в двух ведерках) следует в первую очередь использовать раствор моющего средства, а вторым – раствор для споласкивания (как правило, вода или раствор дезинфицирующего реактива). Во всех случаях необходимо предотвратить возможное затекание используемых растворов в щели и недоступные места.

Таки же способом проводится очистка всех окон, пластиковых ширм, столов и стульев. Особое внимание необходимо уделять электрическим выключателям и окружающей среде выводов трубопроводов и кондиционеров. Грязные полосы после очистки обычно устраняются фильтрованным спиртовым раствором.

С плоскостей, которые нельзя очистить посредством влажной протирки (например, решетки HEPA фильтров), можно удалить нечистоты с помощью протирки насухо (валок с адгезивной поверхностью) либо вакуумным отсосом.

Очистка и санитарная обработка полов выполняется одно или двухведерным процессом. При этой операции необходимо иметь в виду тот факт, что множество частиц „вдавлено“ в пол, так что очистка должна быть массивированной. Очистку можно выполнять мокрым путем с последующим удалением жидкости с помощью губки или ткани, но лучше с помощью пылесоса.

9. Устранение очищающих пособий и материалов

После очистки производственных помещений и оборудования (высшие классы чистоты с собственными шлюзами для материала и персонала) необходимо переместить все моющие и дезинфицирующие средства и пособия в шлюз материала. В чистых зонах не должно ничего оставаться. Операторы выходят из этих зон через шлюз для персонала.

Если при переходе из производственных помещений во вспомогательные нет необходимости проходить через шлюзы, процедура очистки и санитарной обработки в таких помещениях проходит без перерыва в продолжение предыдущих.

10. Очистка шлюзов и вспомогательных помещений

Следующий шаг операции очистки – очистка и санитарная обработка всех материальных шлюзов, шлюзов персонала и вспомогательных помещений. Эти операции проводятся в той же последовательности, как приведено в шагах 7-10. Однако, совершенно необходимо использовать новые растворы реактивов и моющие средства (предотвращение контаминации).

В шлюзах также следует уделять внимание емкостям с жидким мылом и дезинфицирующим средствам (чистота, пополнение).

11. Изъятие использованных материалов и очистка пособий

По окончании операций очистки и санитарной обработки в чистых зонах необходимо устранить все использованные пособия и растворы. Неиспользованный материал можно (после очистки) хранить для дальнейшего использования, однако необходимо записать его историю.

Пылесосы, тележки и емкости должны быть также, как производственное оборудование, очищены и продезинфицированы, чтобы при повторном использовании они не стали источником контаминации.

12. Запись о выполненных операциях По всем проведенным операциям операторы должны сразу же после их окончания сделать записи. Учет процедур очистки должен быть веден самостоятельно по каждой комнате и единице оборудования. **Подтверждение записи должен выполнить супервизор (мастер).**

Надежность процедур очистки В чистых зонах необходимо проводить оценку эффективности и в первую очередь надежности процедур очистки и санитарной обработки. Для этой цели используются следующие методы:

- контроль ультрафиолетовым светом (> 50 мкм)
- контроль белым светом высокой интенсивности, падающим под углом (> 20 мкм)
- измерение частиц оптическим микроскопом (> 5 мкм)
- метод седиментационного осаждения (> 5 мкм для оптического микроскопа, > 0,2 мкм для лазера)
- прямое детектирование на поверхностях (> 0,3 мкм)
- метод контактных пластин (микроорганизмы)
- метод смывов (микроорганизмы)

Наиболее наглядные результаты дает, однако, длительный микробиологический мониторинг чистых зон, например, в виде графиков КОЕ (колониеобразующих единиц colony forming units CFU) для отдельных точек пробоотбора в зависимости от времени или последовательности проводимых операций очистки.

Заключение

Процедуры очистки играют важную роль для надежной эксплуатации чистых зон и стандартного производства. Поэтому представляется полезным привести основные правила, которые следует всегда соблюдать:

- не контаминировать среду, подлежащую очистке, средствами очистки
- использовать только свежие и профильтрованные растворы реактивов
- использовать пособия для очистки, которые не выделяют частиц
- отдавать предпочтение вакуумному пылесосу и влажной уборке
- чистить медленно в направлении сверху вниз и от чистого к нечистому

Нет смысла недооценивать такую методику, поскольку чистые зоны – практически идеальные зоны для культивации. Если во внутрь попадет нежелательная микробиологическая контаминация, избавиться от нее будет очень сложно и дорого.

X. Квалификация системы приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования (HVAC) и чистых помещений

Введение

GMP требует, чтобы для производства стерильных лекарственных средств использовались чистые помещения, оборудованные соответствующими системами приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования (HVAC - heating ventilation and air conditioning systems). Смысл такого требования заключается в создании адекватной окружающей среды для производства, обеспечении защиты для критических технологических операций и предотвращения риска для качества продукции.

На практике встречаются разные типы конструкции системы HVAC и чистых помещений, но все типы конструкции должны быть запроектированы таким образом, чтобы постоянно обеспечивать поддержание предусмотренных по спецификации параметров воздуха, который может контактировать с продукцией или ее компонентами. Так как воздух в чистых помещениях непосредственно влияет на качество выпускаемой продукции, система HVAC и все чистые помещения отнесены к системам прямого воздействия (согласно Руководству ISPE „*Commissioning and Qualification*“). Для таких систем предъявляются требования по проведению квалификации в следующем объеме:

IQ – квалификация установленного оборудования

OQ – квалификация функционирующего оборудования

PQ – квалификация процесса (квалификация в эксплуатации)

Системы HVAC и чистые помещения, кроме того, относятся к системам с непрерывным режимом работы, что обычно требует проведения для таких систем регулярного мониторинга критических функций и параметров, но также и периодической ре-квалификации. Естественно, так же, как в случае остальных критических систем, и здесь на месте последовательный контроль изменений и проведение внеочередной ре-квалификации при появлении критических изменений.

Ниже по тексту не будет рассматриваться подробное описание всех операций, связанных с квалификацией системы HVAC и чистых помещений, но внимание будет скорее направлено на объем квалификации и критерии приемлемости, востребованные в рамках GMP.

Квалификация установленного оборудования

IQ – документально отраженная проверка того, что все системы HVAC и чистые помещения соответствуют утвержденным спецификациям и правильно установлены.

Поскольку системы HVAC и чистые помещения относятся к типичным системам, которые строятся прямо на месте, для проведения IQ необходимо наличие документации актуального состояния (построенное - as-built). Названная документация должна содержать приведенную ниже следующую информацию:

- описание систем HVAC и чистых помещений
- описание регулирования и мониторинга параметров систем HVAC и чистых помещений (включая и HW/SW)
- перечень проектных и функциональных спецификаций
- перечень измерительных приборов, элементов управления (регулирования) и запасных частей
- чертежи (схемы, планы, схема трубопроводов и контрольных систем, и т.п.)
- подключение систем жизнеобеспечения (вода, пар, электроэнергия, воздух и т.п.)
- описание работы, техобслуживания, процессов очистки, санитарной обработки (руководства по обслуживанию и эксплуатации, СОПы)
- протоколу контроля материалов и компонентов
- протоколы по конструкции или же контрольные листы
- протоколы о проведении испытаний и тестов

После того, как все необходимые документы собраны и подготовлен соответствующий валидационный протокол, валидационная группа может приступить к собственно проведению IQ. К типичным операциям в ходе IQ относятся:

- проверка и контроль документации
 - документации „фактического состояния” (проекты, спецификации, описательные технические записки, P&ID, перечни и т.п.)
 - документации по системе управления (PLC, HW/SW, и т.п.)
 - документации поставщика (инструкции, руководства по обслуживанию и эксплуатации, планы)
 - документации пользователя (СОПы, журналы)
 - отчета о пуско-наладочных работах в чистых помещениях
 - калибровочных сертификатов контрольно-измерительных приборов и отчетов о калибровке соединительных контуров

- сертификатов фильтров HEPA
- протоколов контроля материалов и конструкции
- проверка установки системы
 - сравнение правильности установки на соответствие с чертежами фактического состояния
 - проверка технической оснастки
 - проверка системы управления (соединительные контуры, PLC, HW, SW)
 - проверка приборов, аппаратных средств
 - проверка установки трубопроводов
 - проверка правильности подключения
 - оценка адекватности размещения (доступ, возможности очистки, техническое обслуживание, ремонт, отбор проб)
 - проверка правильности и адекватности маркировки (на видном месте, массивные, износостойкие идентификационные таблички)
- проверка калибровки критических измерительных приборов, индикаторов и анализаторов

Критерии приемлемости для IQ должны быть выведены в первую очередь из требований к технологическому процессу и выпускаемой номенклатуре продукции (или же с учетом защиты персонала). К общим критериям приемлемости относятся следующие:

- укомплектованная документация поставщика и пользователя
- правильность установки по сравнению с документацией „фактического” - построенного состояния
- адекватные и актуальные калибровочные сертификаты

IQ выполняется только для новых систем прямого воздействия на качество продукции. Ре-квалификация необходима только в случае критических или значимых изменений.

Квалификация функционирующего оборудования

OQ – документированное подтверждение того, что все системы HVAC и чистые помещения функционируют в заранее заданных режимах эксплуатации.

Проведение OQ включает тестирование регулируемых параметров систем HVAC и параметров чистых помещений, предусмотренных по спецификации. Тесты также должны проверить работу элементов управления, индикаторов, регистрирующих приборов, предупредительной сигнализации, системы записи и визуализации данных, функции связи и блокировки.

Для тестирования чистых помещений следует различать три фазы см. ISO 14644-3 „Cleanrooms and associated controlled environments, Part 3: Metrology and test methods“):

- состояние построенное (используется для OQ)
 - система чистого помещения построена со всем необходимым обеспечением и действует, пуско-наладочные работы завершены
 - технологическое оборудование и инженерные системы не установлены
 - персонал и материал отсутствуют
 - ни одна из операций производственного и непромышленного характера не выполняется
- состояние оснащенное (используется для OQ)
 - система чистого помещения завершена, пуско-наладочные работы проведены, система действует
 - технологическое оборудование и инженерные системы установлены
 - персонал и материал отсутствуют
 - ни одна из операций производственного и непромышленного характера не выполняется
- состояние эксплуатируемое (используется для PQ или для мониторинга)
 - система чистого помещения завершена, пуско-наладочные работы проведены, система действует
 - технологическое оборудование и техническая оснастка установлены
 - персонал и материал присутствуют
 - выполняются производственные и непромышленные операции

Перед проведением OQ необходимо, чтобы система HVAC была выведена на параметры в соответствии с проектом, а чистые помещения были надлежащим образом очищены. В ходе или по окончании OQ не допускается проведение каких либо вмешательств, которые могут влиять на функциональность чистого помещения. В противном случае необходимо повторить OQ в полном объеме или некоторую ее часть.

Собственно проведение OQ означает проведение специфических тестов (см. ISO 14644-3), которые служат для проверки или подтверждения отдельных параметров системы HVAC и чистого помещения. Для производства лекарственных средств нет необходимости подтверждать все параметры, описанные в стандарте ISO, но следует выбрать тесты тех параметров, которые требуются по GMP для конкретной инсталляции чистого помещения, которые, кроме того, определены в проекте и утверждены в валидационном протоколе.

Приведенная ниже таблица содержит перечень тестов, которые выполняются при OQ систем HVAC и чистых помещений класса чистоты A, B, C и D (см. правила GMP по ЕС), предназначенных для производства лекарственных средств (знаком „+“ отмечен тест, который следует выполнять во всех случаях; если же знак плюс заключен в скобки - „(+)\", то тест выполняется только по соглашению; знаком „-“ отмечен тест, который не выполняется):

Название теста	Состояние	A	B	C	D
Число частиц в воздухе (классификация)	1,2,3	+	+	+	+
Тест потока воздуха	1,2,3	+	+	+	+
Тест перепада давления	1,2,3	(+)	+	+	+
Тест негерметичности установленной системы фильтрации	1.2	+	+	+	+
Визуализация потока воздуха	1,2,3	(+)	-	(+)	(+)
Тест направления потока воздуха	1,2,3	+	-	(+)	(+)
Температурный тест	1,2,3	(+)	(+)	(+)	(+)
Тест влажности	1,2,3	(+)	(+)	(+)	(+)
Тест восстановления	1.2	-	(+)	(+)	(+)
Тест проницаемости контаминации	1.2	(+)	(+)	(+)	(+)

1 - после постройки; 2 - в режиме покоя; 3 - в режиме работы

Число частиц в воздухе

Принцип: измерение концентрации частиц с помощью счетчика частиц в точках отбора проб ($N_L = \sqrt{A}$) всегда на рабочей высоте

Объем: измерения проводятся для каждого классифицированного чистого помещения

Критерии: средние значения концентрации частиц во всех точках отбора проб и UCL (95%) не должен быть выше, чем допустимые пределы по чистоте

Класс чистоты по GMP	Макс. допустимое число частиц/м ³ в „оснащенном” состоянии		Класс чистоты по ISO	Макс. допустимое число частиц/м ³	
	≥0,5 мкм	≥5 мкм		≥0,5 мкм	≥5 мкм
A	3 500	1	5	3 520	29
B	3 500	1	5	3 520	29
C	350 000	2 000	7	352 000	2 930
D	3 500 000	20 000	8	3 520 000	29 300

Если результаты тестирования неудовлетворительные, можно провести тестирование воздуха из дополнительных точек отбора проб. Результаты перерасчета с учетом данных их дополнительных точек отбора проб являются окончательными.

Результат UCL (95%) не обязательно соответствует требованию класса чистоты, если такое несоответствие вызвано единственным неслучайным значением, выходящим „за пределы” и вызвано ошибкой измерения или необычно низкой концентрацией частиц. Удаленное значение можно исключить из расчета при условии, что:

- расчет будет повторен
- в расчете остаются по меньшей мере три результата измерений
- из расчета исключено не больше, чем одно значение
- причина ошибочного измерения или низкой концентрации частиц отражена документально

Тест потока воздуха

Принцип: измеряется скорость потока воздуха с помощью анемометра за фильтром или в воздуховодах или измеряется объемная скорость с помощью проточного пакета за фильтрами

Объем:

- однонаправленный поток (фильтры)
 - скорость потока воздуха
 - однородность скорость потока воздуха
 - объем подводимого воздуха
- неоднаправленный (турбулентный) поток воздуха (фильтры, воздуховоды)
 - скорость потока воздуха
 - объем подводимого воздуха

Критерии: для однонаправленного потока скорости потока должны находиться в интервале 0,36 - 0,54 м/сек. на рабочем уровне высоты

Остальные критерии приемлемости – смотри проектную документацию.

Тест перепада давления

Принцип: измеряется разница давления между смежными комнатами с помощью манометра или электронного микроманометра

Объем: для всех чистых комнат по отношению друг к другу и окружающей среде

Критерии: 10-15 Па между чистым помещением и некатегорийным помещением, а также между помещениями разных классов чистоты

Остальные критерии приемлемости – смотри проектную документацию.

Тест негерметичности установленной системы фильтрации

Принцип: с той стороны фильтра, откуда поступает воздушный поток, подается аэрозоль; непосредственно за фильтром (по ходу воздушного потока) с помощью метода сканирования проверяется вся поверхность фильтра и элементы его крепления или отводящий воздуховод с помощью фотометра или счетчика частиц

Объем: все установленные фильтры и диффузоры

Критерии: при измерении с помощью фотометра проницаемость не должна превышать 0,01% концентрации аэрозоля со стороны подачи воздуха; при сканировании DPC число частиц не должно превысить предел C_a , а при стационарном измерении – предел N_{pa} (для частиц размером 0,5 мкм)

C_a	0	≤1	≤2	≤3
N_{pa}	3,7-4,9	4,9-5,8	5,8-6,8	6,8-7,8

Визуализация и тест направления воздушного потока

Принцип: визуализация воздушного потока с помощью

- свободно подвешенное волокно, отмечающее движение воздушного потока (видеокамера)
- инжектирование контрастного вещества (видеокамера)
- процессорная техника визуализации (видеокамера, HW/SW)

Объем: только для критических чистых помещений /зон

Критерии: см. проектную документацию

Тест температуры и влажности

Принцип: измерение температуры (с помощью термометра) или влажности (с помощью влагомера) на уровне рабочей высоты

Объем: тест общего назначения – измерение в 1 точке чистого помещения/зоны
комплексный тест – измерение по сетке критического чистого помещения/зоны (не меньше, чем 3 точки)

Критерии: см. проектную документацию

Тест восстановления

Принцип: измерение снижения концентрации частиц во времени с помощью счетчика частиц в контаминированном чистом помещении/зоне (аэрозоль),

- проводится расчет углового коэффициента концентрации частиц при достижении

- допустимого предела по данному классу чистоты
 - измерение времени восстановления 100:1
- Объем: критические чистые помещения/зоны с неоднаправленным потоком воздуха
- Критерии: выход на допустимый предел по данному классу чистоты в течение 20 минут

Тест проницаемости контаминации

- Принцип: измерение проницаемости частиц из контаминированного чистого помещения/зоны (аэрозоль) с помощью счетчика частиц или фотометра
- Объем: критические чистые помещения/зоны
- Критерии: максимально допустимая проницаемость - 0,01% концентрации аэрозоля из окружающей среды в критическую зону

Тесты остальных параметров

В рамках OQ можно выполнять и другие тесты, объем которых определяет валидационная группа в индивидуальном порядке в соответствии с проектной документацией, функциональной спецификацией и спецификацией пользователя. К таким тестам обычно относятся тесты на освещенность, шум, вибрации и т.п.. Критерии приемлемости обычно являются предметом соглашения и в большинстве случаев соответствуют санитарно-гигиеническим нормам.

Тестирование системы управления

Тестирование системы управления HVAC зависит от ее конфигурации и предусмотренных функций (т.е., регулирование параметров системы, визуализация либо также и мониторинг параметров). Валидацию систем управления следует проводить в соответствии с рекомендациями GAMP. К общепринятым тестам систем управления HVAC относятся:

- тестирование работы
 - элементов
 - функциональных кнопок
 - переключателей
- тестирование функций прикладного программного обеспечения - SW
 - проверка версии прикладного программного обеспечения - SW
 - проверка права доступа
 - проверка функций прикладного программного обеспечения - SW

- проверка работы системы регулирования во время работы оборудования
- тестирование реакции на задаваемые значения параметра
- проверка сигналов тревоги и сообщений
- проверка системного времени
- проверка реакции системы на обесточивание и восстановление подачи напряжения питания

Квалификация процесса (квалификация в эксплуатации)

PQ – документированная проверка того, что все системы HVAC и чистых помещений работают в соответствии с предварительно установленными критериями приемлемости.

Проведение PQ включает демонстрацию работы систем HVAC, а также тестирование и мониторинг параметров чистых помещений по спецификации в **эксплуатируемом состоянии** (т.е., в процессе производства лекарственных средств). Для тестирования и мониторинга параметров чистых помещений можно воспользоваться методами, рекомендованными в стандартах ISO 14644-3. такие тесты, однако, необходимо привести в соответствие с требованиями GMP и, кроме того, выполнить тесты по мониторингу микробной контаминации.

Объем PQ систем HVAC и чистых помещений будет зависеть не только от их комплексности, но также связано в первую очередь с назначением использования данных помещений (т.е., для производства продукции, стерилизуемой в первичной упаковке, или для производства лекарственных средств в асептических условиях). Повышенный объем тестирования и мониторинга требуется для чистых помещений, которые используются для асептического производства, причем тестирование чистых помещений расширено за счет комплексного теста условий производства с использованием питательной среды вместо выпускаемой продукции (так называемый тест имитации процесса „media fill“).

В приведенной ниже таблице показан перечень тестов или мониторинга, проводимых в ходе PQ систем HVAC и чистых помещений класса чистоты А, В, С и D (см. правила GMP по ЕС), которые задействованы на производстве лекарственных средств (при PQ обычно перерабатывается плацебо или питательная среда, а мониторинг используется для измерения параметров в ходе штатного производства):

Í àçãáí èá òãñòà	A	B	C	D
× èñáí ÷ àñòèò á áíçãóóà (èèàññèò èèàòèý)	+	+	+	+
òãñò ïíòíèà áíçãóóà	(+)	-	(+)	(+)
òãñò ïáòáí àáà áàáèáíèý	(+)	+	+	+
Á èçóàèèçàòèý ïíòíèà áíçãóóà	(+)	-	(+)	(+)
òãñò íáí òááèáíèý ïíòíèà áíçãóóà	(+)	-	(+)	(+)
òãñò òáí ïáòáòóóú	(+)	(+)	(+)	(+)
òãñò áèèáè ííñòè	(+)	(+)	(+)	(+)
òãñòú ï èèðíáííé èííðàí èíáòèè	+	+	+	+

Число частиц в воздухе

Объем: измерения проводятся в тех же точках, что и при OQ, кроме того проводятся специфические измерения на рабочем уровне высоты в критических зонах (в первую очередь для операции асептического наполнения)

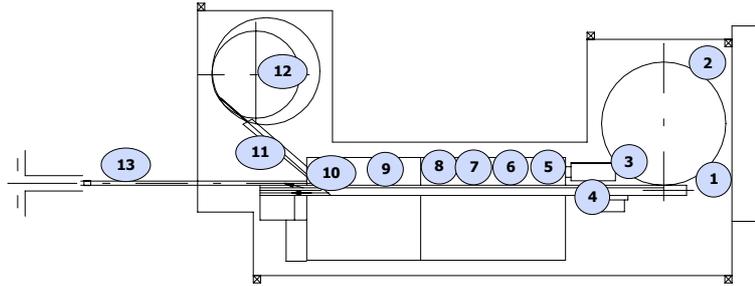
Критерии: средние значения концентрации частиц в каждой точке отбора проб и UCL (95%) не должны выйти за допустимые пределы

Класс чистоты по GMP	Макс. допустимое число частиц в 1м ³ воздуха в „эксплуатируемом” состоянии		Класс чистоты по ISO	Макс. допустимое число частиц/м ³	
	≥0,5 мкм	≥5 мкм		≥0,5 мкм	≥5 мкм
A	3 500	1	5	3 520	29
B	350 000	2000	7	352 000	2930
C	3 500 000	20 000	8	3 520 000	29 300
D	не нормируется	не нормируется	-	-	-

Превышение допустимых пределов с точки зрения GMP допустимо только для чистых помещений класса чистоты А, если можно доказать, что такое превышение вызвано частицами из продукции.

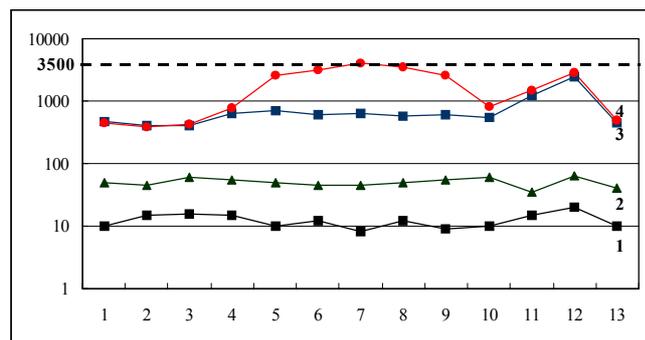
Пример специфического измерения числа частиц в критических зонах

При наполнении стерильных лекарственных средств в асептических условиях необходимо выдерживать параметры чистого помещения класса чистоты А в „эксплуатируемом” состоянии. Для измерения концентрации частиц в воздухе определяются точки измерения путем сканирования по всей длине линии наполнения, причем на рабочем уровне высоты в максимальном приближении к собственно процессу. В данном примере было выбрано в общей сложности 13 точек измерения:



Измерения проводились путем последовательного измерения числа частиц в четырех разных состояниях:

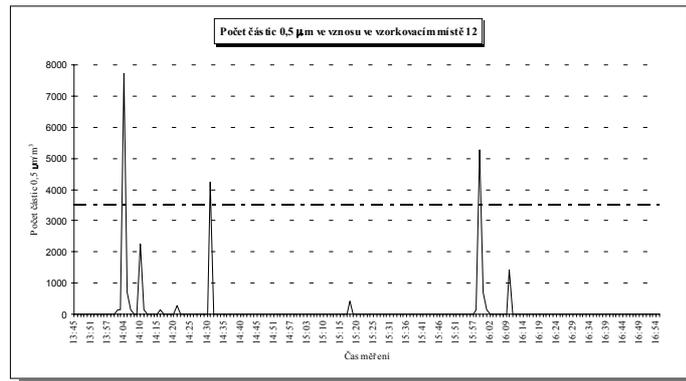
- 1 – линия наполнения отключена, упаковочные материалы и плацебо отсутствуют
- 2 – линия наполнения включена, упаковочные материалы и плацебо отсутствуют
- 3 – линия наполнения включена, упаковочные материалы на месте, плацебо отсутствует
- 4 – линия наполнения включена, упаковочные материалы и плацебо на месте (штатный процесс)



Из результатов измерения вытекает, что в точках наполнения (5-8) в ходе операции наполнения (состояние 4) отмечается в некоторых моментах превышение допустимого предела данного класса чистоты - 3500 частиц/м³, но данное превышение вызвано, вероятно, только частицами продукта, так как в состояниях 1, 2 и 3 превышение допустимого предела по данному классу чистоты не отмечается.

Как критическая была, однако, отмечена точка 12 (накопитель пробок), так как здесь концентрация частиц была по значению близка к допустимому пределу по классу чистоты как при наполнении продукта (состояние 4), так и при обращении с упаковочными материалами (состояние 3). Поэтому все последующие измерения PQ были сосредоточены в точке 12, для которой был построен временной профиль концентрации частиц в течение одной рабочей смены:

Число частиц размером 0,5 мкм в воздухе в точке пробоотбора № 12



Время измерения

Тест потока воздуха

Объем: измерения проводятся в тех же точках, как при OQ
 Критерии: для однонаправленного протока воздуха скорости потока должны находиться в интервале 0,36 - 0,54 м/сек на рабочем уровне высоты

Тест перепада давления

Объем: измерения проводятся в тех же точках, как при OQ
 Критерии: 10-15 Па между чистым помещением и некатегорийным помещением, а также между помещениями разных классов чистоты
 Остальные критерии приемлемости – смотри проектную документацию.

Визуализация и тест направления воздушного потока

Объем: измерения проводятся в тех же точках, как при OQ
 Критерии: см. проектную документацию

Тест температуры и влажности

Объем: комплексный тест выполняется в тех же точках, как при OQ
 Критерии: см. проектную документацию

Тест микробной контаминации

Принцип: контроль МБ контаминации

- в воздухе (активный метод, седиментационное осаждение)
- поверхностей (смывы, контактный метод)
- операторов (смывы, отпечатки)

Объем: все чистые помещения

Критерии: только для длительного мониторинга чистых помещений

Рекомендуемые пределы допустимой микробиологической контаминации				
Класса	Пробоотбор воздуха CFU/м ³	Пластины (Ø 90 мм) CFU/4 часа	Контактные пластины (Ø 55 мм) CFU/пласти- нка	Отпечаток 5 пальцев в перчатке CFU/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Тестирование системы управления В рамках PQ необходимо подтвердить надежность системы управления HVAC. К общепринятым тестам систем управления HVAC относятся:

- подтверждение эксплуатационной функциональности
- проверка архивации данных (для параметров, которые подлежат мониторингу)
- расследование сигналов тревоги и сообщений

Пуск в эксплуатацию

Важнейшим шагом всего процесса квалификации является пуск чистых помещений в рутинную эксплуатацию, что следует выполнить только после:

- завершения начальной квалификации
- разработки эксплуатационной документации
- разработки системы профилактического ремонта
- запуск мониторинга чистых помещений
- обучения и подготовки персонала
- определения методов контроля изменений

Самое лучше чистое помещение либо другая высокоразвитая техника не будут эффективными, если люди будут неправильно управлять ими. Поэтому доскональное обучение персонала и введение эффективной системы документации оказывают чрезвычайно сильное действие на производственную надежность чистых помещений. С этим связано и воспитание персонала в направлении проведения мониторинга и сообщения об изменениях и отклонениях. Только после досконального освоения всех перечисленных требований становятся чистые помещения эффективным элементом системы обеспечения качества.

Ре-квалификация

- регулярная ре-квалификация
 - IQ не нужно проводить повторно, если не произошли критические или значительные изменения в конфигурации систем HVAC или чистых помещений
 - OQ и PQ проводятся в полном объеме (системы непрерывного действия)
 - для асептического производства – каждые 6 месяца
 - для производства продукции, стерилизуемой в первичной упаковке, - каждые 12 месяцев
 - для PQ можно воспользоваться результатами мониторинга
- ре-квалификация после изменений - объем IQ, OQ и PQ зависит от критичности проведенных изменений

Заключение

Система HVAC и чистые помещения представляют собой высокоэффективную технологию для производства стерильной лекарственной продукции. Поскольку речь идет о системах прямого воздействия на качество продукции, GMP требует проведения полной квалификации (IQ, OQ, PQ). Так как, кроме того данная технология используется в непрерывном режиме, требуется также проведение мониторинга критических параметров и проведение регулярной ре-квалификации. Только такой полный контроль за работой и эксплуатацией чистых помещений может предоставить достаточный объем информации, свидетельствующей о надежной работе системы, что также повышает степень доверия в систему обеспечения фармацевтического качества в целом.