ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 13408-4— 2011

АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть 4

Очистка на месте

ISO 13408-4:2005
Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies (IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2012

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Общероссийской общественной организацией «Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений» (АСИНКОМ) на основе собственного аутентичного перевода на русский язык стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 7 декабря 2011 г. № 731-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 13408- 4:2005 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Очистка на месте» (ISO 13408-4:2005 «Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies»).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2012

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 1
4 Элементы системы обеспечения качества . . . 2
4.1 Общие положения . . . 2
4.2 Ответственность за выполнение требований стандарта . . . 2
4.3 Организация процесса разработки . . . 2
4.4 Контрольно-измерительные приборы и системы . . . 2
5 Требования к процессу и оборудованию . . . 2
5.1 Общие положения . . . 2
5.2 Эффективность очистки на месте . . . 3
5.3 Оборудование . . . 3
6 Требования к моющим средствам . . . 4
6.1 Выбор моющих средств . . . 4
6.2 Качество моющих средств . . . 5
6.3 Требования безопасности и охраны окружающей среды . . . 5
7 Процесс очистки на месте (CIP процесс) . . . 5
7.1 Параметры процесса . . . 5
7.2 Контроль процесса очистки . . . 5
7.3 Остатки моющих средств . . . 6
8 Аттестация . . . 6
8.1 Методики аттестации . . . 6
8.2 Оценка процесса очистки на месте . . . 7
8.3 Аттестация конструкторской документации (проекта) . . . 7
8.4 Аттестация установленного оборудования . . . 7
8.5 Аттестация в оснащенном состоянии . . . 7
8.6 Аттестация в эксплуатации . . . 7
8.7 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации . . . 8
8.8 Повторная аттестация . . . 8
9 Текущий контроль . . . 8
9.1 Контроль процессов очистки на месте . . . 8
9.2 Инструкции по контролю параметров . . . 8
9.3 Документация о проведении процесса очистки на месте . . . 9
9.4 Контроль изменений . . . 9
9.5 Техническое обслуживание и калибровка (поверка) . . . 9
10 Обучение персонала . . . 9
Приложение А (справочное) Методы отбора проб . . . 10
Приложение В (справочное) Примеры расчета критериев приемлемости (допустимых пределов) . 11
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации . . . 11
Библиография . . . 12

Введение

В комплексе стандартов по асептическому производству медицинской продукции серии ИСО 13408 рассматриваются различные стороны этой проблемы: общие положения, фильтрация жидкостей, лиофилизация, стерилизация на месте и др.

Настоящий стандарт устанавливает требования к очистке на месте оборудования, используемого при производстве медицинской продукции, в том числе к техническим средствам, методам аттестации процессов очистки и текущему контролю.

Процессы очистки на месте предназначены для проведения очистки узлов оборудования и целых технологических систем без их разборки. Это уменьшает необходимость операций по демонтажу съемных частей и выполнению соединений в чистых условиях. Примерами такого оборудования могут служить сосуды, резервуары, трубопроводы лиофильных установок и пр.

В большинстве случаев после очистки на месте выполняется стерилизация оборудования на месте (ИСО 13408-5). Несмотря на существенные различия между этими методами, их объединяет один принцип — обработка оборудования на месте, без его разборки.

В технологии очистки на месте важную роль играют конструкция оборудования, от которой зависит выполнение требований по предельно допустимым величинам загрязнений после проведения очистки.

Комплекс международных стандартов ИСО 13408 подготовлен Техническим комитетом ИСО/ТК 198 «Стерилизация медицинской продукции» и состоит из следующих частей:

- Часть 1. Общие требования;
- Часть 2. Фильтрация;
- Часть 3. Лиофилизация;
- Часть 4. Очистка на месте;
- Часть 5. Стерилизация на месте;
- Часть 6. Изолирующие системы.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть 4

Очистка на месте

Aseptic processing of health care products. Part 4. Clean-in-place technologies

Дата введения — 2012—12—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие требования к очистке на месте (CIP) поверхностей оборудования, соприкасающихся с продуктом в асептических процессах производства стерильной медицинской продукции, и устанавливает требования к аттестации, испытаниям, текущему контролю и эксплуатации процессов и оборудования.

Стандарт распространяется на процессы, в которых моющие средства подаются на внутренние поверхности оборудования, соприкасающиеся с продуктом. Конструкция этого оборудования должна учитывать требования методов очистки на месте.

Стандарт не распространяется на случаи, когда оборудование разбирается и его части проходят обработку в моечных машинах.

Стандарт не заменяет другие нормативные документы, в том числе и Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие документы:

ИСО 13408-1 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования (ISO 13408-1, Aseptic processing of health care products. Part. 1. General requirements)

ИСО/МЭК 90003 Техника программного обеспечения. Рекомендации по применению ИСО 9001:2000 к компьютерному программному обеспечению (ISO/IEC 90003, Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО 13408-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **моющее средство** (cleaning agent): Органическое или неорганическое химическое средство, включающее воду, детергент или их смесь, и используемое в процессах очистки оборудования.

3.2 **очистка на месте** (clean-in-place — CIP): Метод очистки внутренних поверхностей частей оборудования или технологической системы в целом, без разборки или с минимальной разборкой.

Примечание — Метод CIP предусматривает также удаление остатков моющего средства до уровня, определяемого требованиями к продукции и процессу.

3.3 «**мертвая**» **зона** (dead leg): Место, доступ моющего средства к которому затруднен в силу конструктивных особенностей оборудования.

Издание официальное

3.4 **аттестация конструкторской документации (проекта)** (design qualification): Документальное подтверждение того, что проектные решения, конструкция оборудования или системы соответствуют своему назначению.

3.5 **спецификация требований к безопасности материала** (material safety data sheet): Документ, устанавливающий требования к материалу с учетом опасности влияния на человека и окружающую среду и меры обеспечения безопасности при обращении с материалом и его утилизации.

3.6 **наихудшие условия для очистки** (worst-to-clean): Условия, при которых очистка оборудования представляет наибольшую трудность.

Примеры — Трудность очистки зависит от подлежащих удалению материалов, характера обрабатываемых поверхностей, требуемых параметров процесса и точек, в которых нужно провести очистку.

4 Элементы системы обеспечения качества

4.1 Общие положения

4.1.1 Следует выполнять требования ИСО 13408-1.

4.1.2 Следует разработать и выполнять инструкции (методики) по проведению процесса очистки на месте, его аттестации и текущего контроля.

4.1.3 Документы, требуемые настоящим стандартом, подлежат периодическому пересмотру и утверждению уполномоченными на то лицами.

4.1.4 Следует вести документацию по разработке, аттестации и текущему контролю, подтверждающую выполнение требований настоящего стандарта.

4.2 Ответственность за выполнение требований стандарта

4.2.1 Следует разработать документацию, определяющую порядок калибровки (поверки) контрольно-измерительных приборов и/или систем.

4.2.2 Если реализация требований настоящего стандарта возложена на организации, имеющие разные системы обеспечения качества, то должны быть определены права и ответственность этих организаций.

4.3 Организация процесса разработки

Выбор (разработка) моющих средств, метода очистки, оборудования системы очистки на месте и оборудования, подлежащего очистке на месте, должны оформляться документально. Документацию следует пересматривать в плановом порядке с соответствующим оформлением.

4.4 Контрольно-измерительные приборы и системы

4.4.1 Калибровка (поверка) контрольно-измерительных приборов или систем должна быть оформлена документально.

4.4.2 Точность и погрешность контрольно-измерительных приборов должны соответствовать процессу, в котором они используются.

5 Требования к процессу и оборудованию

5.1 Общие положения

5.1.1 Характеристика метода очистки на месте должна включать, по крайней мере, следующие факторы:

a) физические и химические свойства материала, от которого должна быть очищена поверхность, с учетом силы адгезии материала к данной поверхности;

b) физические и химические свойства и принцип действия моющего средства;

c) взаимную совместимость оборудования, моющего средства и условий работы;

d) длительность периода времени до проведения очистки и условия, которые должны быть обеспечены в этот период;

e) число циклов очистки (одноразовая очистка и/или многоразовая);

f) длительность периода наполнения моющим средством и обработки;

g) метод перемешивания или распыления моющего средства;

h) порядок удаления моющего средства;

i) порядок высушивания оборудования после очистки;

j) меры по поддержанию оборудования в чистоте после завершения очистки;

k) максимально допустимую длительность периода между завершением очистки и началом использования оборудования, а также условия, в которых должно находиться оборудование в течение этого периода времени.

5.1.2 Моющие средства должны подаваться в нужное время, в требуемых количествах и концентрациях ко всем частям системы.

5.1.3 Для обеспечения эффективности очистки на месте следует контролировать необходимые параметры очистки и результаты контроля оформлять документально. Эти условия следует поддерживать в установленных пределах и контролировать их значения.

5.1.4 Если предусмотрена очистка на месте большой системы путем разделения ее на несколько сегментов, эти сегменты должны перекрывать друг друга, чтобы обеспечить эффективную очистку всей системы.

Примечание — Несмотря на то, что вся технологическая система может рассматриваться как единое целое для очистки на месте, может оказаться целесообразным разделить ее на несколько частей, чтобы упростить процесс очистки.

5.1.5 Может возникнуть необходимость в организации сложной последовательности открывания и закрывания клапанов в трубопроводах системы. При ручном управлении клапанами требуется подробная инструкция по выполнению каждой операции. При автоматическом управлении система управления должна быть тщательно разработана и испытана (аттестована).

5.2 Эффективность очистки на месте

5.2.1 В документации должны быть указаны требуемый уровень чистоты, предельно допустимые значения остатков продукции и приведено обоснование параметров процесса. Не допускается наличие остатков, которые могут представлять существенный риск для безопасности пациента.

Примечание — К остаткам могут быть отнесены предшествующий продукт, продукты распада и/или моющие вещества.

5.2.2 Требования к чистоте зависят от характеристик предшествующего продукта, включая его активность, токсичность, биологическую совместимость, канцерогенность, мутагенность, сенсибилизирующие свойства (если производство выполняется не на специализированном для данного продукта оборудовании) и пр. Если невозможно удалить остатки продукта с требуемой эффективностью, то может оказаться необходимым использование специализированного оборудования.

5.3 Оборудование

5.3.1 Оборудование, подлежащее очистке на месте

5.3.1.1 Конструкция и технология изготовления оборудования должны обеспечивать его приспособленность к очистке с учетом характеристик продукции. Места с наихудшими условиями для очистки должны быть сведены к минимуму. Поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми, непрерывными, полированными и не иметь пазов и выемок.

Примечание — «Мертвые» зоны, места трубопроводов со стоячей жидкостью, изгибы («плечи») резервуаров, внутренние поверхности сложной формы (например, уплотнения соединений и внутренние части насосов) могут рассматриваться как места с наихудшими условиями для очистки.

5.3.1.2 При конструировании оборудования следует предусмотреть, по крайней мере, следующее:

a) гладкость внутренних поверхностей оборудования;

b) распределение моющего средства по всем необходимым местам (клапаны, соединения, сборочные узлы фильтров);

c) необходимость использования специального оборудования, например, распылителей, включая их число, места установки и секторы действия;

d) отсутствие «мертвых» зон в трубопроводах;

e) организацию стоков в системе, например, уклоны трубопроводов для обеспечения полного удаления остатков жидкости из системы;

f) совместимость материалов оборудования (труб, резервуаров, клапанов, форсунок, фильтров, прокладок, датчиков и пр.) с моющими средствами и условиями проведения процесса;

g) возможность доступа для проверки условий очистки в соответствующих местах;

h) защиту обрабатываемого оборудования от повторного загрязнения.

5.3.1.3 Документация на оборудование должна включать, по крайней мере, следующее:

a) описание оборудования, включая вспомогательные устройства, материалы, из которых изготовлено оборудование, и исполнительные чертежи;

b) документацию на моющие средства и методы обработки, включая добавки и материалы, служащие основой для получения моющих средств;

c) данные о контрольно-измерительных приборах для процесса очистки, включая характеристики датчиков, места их расположения, средствах индикации и записи результатов контроля;

d) указания по технике безопасности и охране окружающей среды;

e) требования к монтажу, при необходимости;

f) документальное подтверждение соответствия программных средств управления и/или контроля процесса своему назначению и свидетельство о том, что они разработаны в соответствии с системой обеспечения качества;

g) планировочные решения и чертежи оборудования, подлежащего очистке, с указанием клапанов и потоков участвующих в процессе сред.

5.3.2 Оборудование, выполняющее очистку на месте (CIP)

5.3.2.1 Конструкция и технология изготовления оборудования должны предусматривать эффективное проведение очистки на месте и ее контроль. При аттестации процесса очистки нужно проверить, по крайней мере, следующее:

a) порядок приготовления и условия хранения моющих средств;

b) подачу моющих средств в обрабатываемое оборудование с учетом требований технологии и безопасности;

c) распределение моющего средства внутри обрабатываемого оборудования;

d) обеспечение условий для эффективной очистки всего оборудования (например, давления при подаче моющего средства и его температуры).

5.3.2.2 Документация на оборудование должна включать, по крайней мере, следующее:

a) описание оборудования, включая вспомогательные устройства, материалы, из которых изготовлено оборудование, и исполнительные чертежи;

b) документацию на моющие средства и методы обработки, включая добавки и материалы, служащие основой для получения моющих средств;

c) данные о контрольно-измерительных приборах для процесса очистки, включая характеристики датчиков, места их расположения, порядок индикации и записи результатов контроля;

d) указания по технике безопасности и охране окружающей среды;

e) требования к монтажу, при необходимости.

Примечание — К этому могут относиться, например, место расположения и окружение оборудования, вспомогательные системы для проведения очистки на месте и места монтажа системы CIP;

f) документальное подтверждение соответствия программных средств управления и/или контроля процесса своему назначению и свидетельство о том, что они разработаны в соответствии с системой обеспечения качества.

5.3.3 Обнаружение отказов

Следует предусмотреть меры защиты, которые не допускали бы неправильной регистрации параметров процесса (например, показание ложных данных об эффективности процесса, в то время как он неэффективен) в случае отказа системы управления процессом.

6 Требования к моющим средствам

6.1 Выбор моющих средств

6.1.1 Допускаются к применению только моющие средства, пригодность которых для использования по назначению подтверждена. Для выбора моющих средств нужно учитывать, по крайней мере, следующее:

a) физические и химические свойства материалов, остатки которых должны быть удалены моющим средством;

b) эффективность моющего средства;

c) его совместимость с обрабатываемым технологическим оборудованием;

d) возможность удаления остатков моющего средства, включая метод обнаружения остатков моющих средств.

6.1.2 Может потребоваться удаление остатков моющего средства с помощью другого моющего средства, например воды очищенной или воды для инъекций.

Примечание — Примерами моющих средств могут быть вода, горячая вода, детергенты, растворы щелочей, горячие растворы щелочей, органические растворители или кислоты.

6.2 Качество моющих средств

Следует задать, обосновать и документально оформить в виде спецификации (технических условий) характеристики моющих средств, относящиеся к их качеству. В спецификации должно быть учтено, по крайней мере, следующее:

a) наименование моющего средства;
b) химический состав и микробиологическая чистота;
c) эффективность или концентрация;
d) срок годности.

6.3 Требования безопасности и охраны окружающей среды

6.3.1 Данные о безопасности работы с моющим средством должны быть представлены в документальной форме.

6.3.2 Должны быть в наличии данные о возможном влиянии моющего средства на окружающую среду.

7 Процесс очистки на месте (CIP процесс)

7.1 Параметры процесса

7.1.1 Метод очистки должен учитывать особенности конструкции обрабатываемого оборудования и физические и химические характеристики остатков веществ.

7.1.2 Следует определить и документально оформить параметры процесса очистки (см. 5.2), включая минимально и максимально допустимые пределы. Эти параметры должны обеспечить необходимую степень очистки оборудования до установленного заранее уровня.

К этим параметрам относится, по крайней мере, следующее:

a) скорость подачи моющего средства и давление;
b) наименование и концентрация моющего средства;
c) температура моющего средства;
d) время подготовки системы, обработки, инактивации/ополаскивания, удаления раствора и высушивания поверхностей, соприкасающихся с продуктом;
e) общее время очистки, включая ополаскивание и высушивание, если это требуется;
f) метод перемешивания;
g) расход моющего средства и воды для ополаскивания.

7.1.3 При производстве различных продуктов на одном и том же оборудовании следует выполнить оценку по критерию наихудшего случая и установить, удаление остатков каких продуктов представляет наибольшую трудность, а также остатки каких продуктов являются наиболее токсичными. Результаты оценки следует оформить документально.

Примечание — В качестве критерия наихудшего случая часто используют вещества-индикаторы. Аттестация процесса очистки на месте CIP может быть основана на этом подходе вместо выполнения аттестации для каждого материала или продукта в отдельности.

7.2 Контроль процесса очистки

7.2.1 Общие положения

Следует определить и документально оформить порядок контроля параметров процесса.

7.2.2 Выбор метода отбора проб

При выборе метода отбора проб следует учитывать особенности конструкции оборудования, а также физические и химические свойства продукции. Описание методов отбора проб приведено в приложении А.

Примечания

1 Как правило, используется сочетание визуального контроля, метода мазков и метода смывов.

2 Примерами аналитических методов оценки количества остатков веществ являются методы хроматографии (HPLC, TLC), анализа общего органического углерода (TOC), ультрафиолетовой абсорбции, оценки pH, ионизации, проводимости, осмотического давления, оценки цвета, запаха и/или визуального осмотра.

7.2.3 Аналитические методы и аттестация методов отбора проб

Следует определить и аттестовать специфичность и чувствительность аналитических методов и эффективность метода отбора проб. Метод должен работать в присутствии других материалов, напри-

мер, моющих средств. Данные об эффективности метода отбора проб должны быть внесены в протокол аттестации.

7.2.4 Критерии приемлемости

Критерии приемлемости основываются на расчете возможного переноса загрязнений в следующую серию продукции. Обоснование критериев приемлемости должно быть оформлено документально. При расчете переноса загрязнения в следующую серию продукции следует учесть возможное распределение остатков в общем объеме смыва или в первом смыве.

Примечание — Обоснованием критериев приемлемости могут быть данные о токсичности, способности метода обнаруживать загрязнения и эффективности проведения очистки на месте.

7.2.5 Визуальный осмотр

Визуальный осмотр должен выполнять обученный персонал по утвержденным инструкциям с целью обнаружения видимых загрязнений. Эти инструкции должны содержать требования к освещению или к вспомогательным средствам для осмотра.

7.2.6 Контроль химических загрязнений

Следует обосновать выбор метода обнаружения остатков химических загрязнений и определить эффективность метода очистки на месте.

Для обнаружения остатков химических загрязнений следует использовать один из следующих методов:

a) прямой метод, определяющий количество остатков на поверхности оборудования или в смыве, или

b) косвенный метод измерения параметров, которые зависят от загрязненности, например, проводимость и количество общего органического углерода.

Для каждого продукта должен быть установлен и обоснован критерий приемлемости с указанием его в протоколе аттестации. Примеры расчета приведены в приложении В.

7.2.7 Контроль микробных загрязнений

7.2.7.1 Способность процессов CIP удалять микробные загрязнения может быть включена в программу аттестации этого метода с помощью мазков или смывов.

7.2.7.2 Критерий приемлемости должен быть установлен с учетом эффективности последующей обработки (стерилизации).

7.2.7.3 Результаты аттестации должны подтвердить, что очистка на месте и хранение оборудования не допускают распространения микроорганизмов.

7.2.8 Эндотоксины

7.2.8.1 При производстве продукции, имеющей ограничения на уровень эндотоксинов, при аттестации процесса очистки на месте следует оценивать уровень эндотоксинов на оборудовании.

7.2.8.2 Этот уровень не должен превышать установленных требований.

7.2.9 Частицы

При очистке на месте должны быть удалены все частицы и посторонние вещества до установленных уровней, обеспечивающих выполнение требований к чистоте продукции, выпуск которой планируется на данном оборудовании.

Примечание — Основным методом проверки на отсутствие волокон, ворса и пр. является визуальный осмотр. Для обнаружения более мелких (невидимых невооруженным глазом) загрязнений может выполняться анализ смывов, чтобы подтвердить способность процесса давать приемлемый и воспроизводимый результат.

7.3 Остатки моющих средств

После завершения очистки на месте моющие средства должны быть удалены из системы. Следует установить и обосновать допустимые значения остатков моющих средств.

8 Аттестация

8.1 Методики аттестации

Аттестацию следует проводить в соответствии с утвержденной методикой, которую следует периодически пересматривать. В методике должны быть указаны порядок проведения аттестации, критические этапы и критерии приемлемости. Аттестация конструкторской документации (проекта) оборудования, аттестация установленного оборудования, а также аттестация в оснащенном состоянии

и в эксплуатации должны выполняться по утвержденным методикам. Любые отклонения от методики должны расследоваться, устраняться и оформляться документально.

8.2 Оценка процесса очистки на месте

Для проведения аттестации метода очистки на месте должны быть установлены критерии приемлемости, исходя из требований к чистоте и способности удалять остатки моющих средств (см. раздел 7).

8.3 Аттестация конструкторской документации (проекта)

Конструкция (проект) системы очистки на месте должна обеспечивать соответствие системы своему назначению. На первом этапе аттестации должна быть проведена аттестация конструкторской документации (проекта) для подтверждения соответствия оборудования, процесса, помещений и материалов установленным требованиям.

8.4 Аттестация установленного оборудования

8.4.1 Общие положения

Целью аттестации установленного оборудования является подтверждение того, что все основное и вспомогательное оборудование для проведения очистки и доставки моющего средства и оборудование, для которого предусматривается очистка, поставлены на место использования и установлены в соответствии с заданными требованиями.

8.4.2 Монтаж оборудования

8.4.2.1 Следует проверить, что документации соответствуют:

a) расположение оборудования;

b) монтаж оборудования;

c) подсоединения оборудования к внешним сетям.

8.4.2.2 Следует проверить проведение калибровки (поверки) всех контрольно-измерительных приборов, имеющих критическое значение для процесса и используемых для контроля, индикации и записи параметров.

Примечание — Калибровка (поверка) может быть проверена в начале аттестации в оснащенном состоянии.

8.4.2.3 Установленные компьютерные системы управления и программное обеспечение должны пройти аттестацию на соответствие ИСО/МЭК 90003 или другому руководству, относящемуся к производству продукции.

8.5 Аттестация в оснащенном состоянии

8.5.1 Аттестация в оснащенном состоянии должна показать, что установленная система может выполнять очистку на месте всего оборудования в соответствии с заданными параметрами.

8.5.2 Следует проверить инструкции по эксплуатации и убедиться, что работа по ним обеспечивает достижение заданных требований. Инструкции по эксплуатации должны содержать, по крайней мере, следующее:

a) пошаговый порядок выполнения операций;

b) методы обнаружения отклонений параметров цикла очистки и принимаемые меры;

c) инструкции по калибровке (поверке) и техническому обслуживанию;

d) методы обнаружения ошибок в показаниях контрольно-измерительных приборов;

e) данные для контактов в случае необходимости технической поддержки.

8.5.3 В точках системы очистки на месте, имеющих важное значение, следует проверить, к каким последствиям может привести отказ контрольно-измерительных приборов, индикация и запись неправильных результатов.

8.6 Аттестация в эксплуатации

8.6.1 Данные, полученные при проведении аттестации установленного оборудования и аттестации в оснащенном состоянии, должны быть утверждены до начала аттестации в эксплуатации.

8.6.2 Следует проверить работу системы очистки на месте при заданных параметрах и подтвердить ее соответствие критериям приемлемости визуальным осмотром и методами мазков и/или смывов. Результаты должны быть оформлены в виде протокола, который показывал бы, что процесс очистки на месте обеспечивает выполнение требований к предельно допустимой величине остатков загрязнений.

8.6.3 При аттестации в эксплуатации следует провести очистку на месте не менее трех раз, причем все результаты должны быть положительными. Это служит подтверждением воспроизводимости и эффективности процесса очистки.

Если процесс очистки прошел неудачно по причинам, не связанным с работой испытуемой системы очистки на месте, то в протоколе может быть указано, что он не имеет отношения к данному процессу очистки, и не требуется проведение трех успешных процессов очистки дополнительно.

Примечание — Примерами таких ошибок могут служить сбои в электрической сети, невыполненное обслуживание или отказ внешнего контрольного оборудования.

8.6.4 При аттестации в эксплуатации значения параметров процесса должны быть такими, чтобы очистка выполнялась надежно в условиях наихудшего случая в точках, определенных для проверки работы системы очистки. Результатом аттестации должно быть заключение о том, что система очистки на месте обеспечивает выполнение заданных требований к чистоте.

8.6.5 Аттестация системы очистки на месте должна выполняться по истечении максимально допустимого периода времени от завершения технологического процесса до начала очистки.

8.6.6 Следует задать число и места расположения точек отбора проб с документальным подтверждением их достаточности для демонстрации удовлетворительной работы системы очистки на месте. Эти точки должны быть расположены в местах с наихудшими условиями.

8.7 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации

8.7.1 Материалы по аттестации конструкторской документации (проекта), аттестации установленного оборудования, аттестации в оснащенном состоянии и аттестации в эксплуатации должны быть оформлены в виде протоколов (отчетов) и рассмотрены на предмет соответствия рассматриваемой системы заданным требованиям. Результаты рассмотрения должны быть оформлены документально.

8.7.2 При аттестации должно быть подтверждено соответствие системы документации, включая параметры процесса и допустимые пределы их изменений. Документация на систему должна включать критерии оценки каждого процесса очистки на месте или критерии приемлемости.

8.7.3 По результатам аттестации оформляют отчет (заключение) о соответствии процесса заданным требованиям. Заключение должно быть подписано лицами, ответственными за подготовку, рассмотрение и утверждение результатов аттестации на соответствие критериям приемлемости.

8.7.4 Отчет (заключение) об аттестации должен включать данные о калибровке (поверке) всех контрольно-измерительных приборов, действительной на период проведения аттестации в эксплуатации.

8.8 Повторная аттестация

8.8.1 Повторную аттестацию методов очистки на месте проводят с установленной периодичностью и после отказов системы очистки на месте.

8.8.2 Следует периодически рассматривать соответствие процесса очистки на месте критериям приемлемости. Порядок рассмотрения должен быть изложен в инструкции. Следует оформлять и сохранять отчеты о рассмотрении результатов повторной аттестации и принятых мерах в случае обнаружения отклонений.

8.8.3 Отчеты (заключения) о повторной аттестации следует оформлять документально и сохранять.

9 Текущий контроль

9.1 Контроль процессов очистки на месте

Следует предусмотреть текущий контроль параметров каждого процесса очистки на месте. Данные о параметрах следует записывать и сохранять в качестве свидетельства того, что параметры системы CIP соответствовали заданным требованиям.

9.2 Инструкции по контролю параметров

Инструкции по контролю параметров должны соответствовать результатам аттестации и содержать, по крайней мере, следующее:

a) пошаговый порядок выполнения операций;

b) обязанности и ответственность;

c) критерии приемлемости для параметров цикла эксплуатации и действия, которые следует предпринять, если эти параметры выходят за допустимые пределы;

d) инструкции по калибровке (поверке) и техническому обслуживанию;

e) подробное описание процесса очистки на месте.

9.3 Документация о проведении процесса очистки на месте

9.3.1 Документация (протоколы) проведения очистки на месте должна содержать, по крайней мере, следующее:

a) дату проведения очистки;

b) наименование технологического процесса и номер серии продукции, которая была произведена до проведения очистки на месте;

c) фамилии и инициалы операторов;

d) параметры процесса очистки и их подтверждение.

Протоколы могут включать в себя распечатки данных о длительности обработки, температуре и давлении, измеренных в заданных точках, сигналах тревоги или других параметрах, которые влияют на эффективность очистки, например, наименовании и концентрации моющих средств.

9.3.2 Следует рассматривать и утверждать документацию о проведении очистки на месте до начала производства следующей серии продукции.

9.4 Контроль изменений

9.4.1 Следует оценивать изменения в оборудовании, моющих средствах, параметрах процесса или выпускаемой продукции в плане их возможного влияния на эффективность очистки на месте и необходимости проведения повторной аттестации.

9.4.2 Следует учитывать характер изменений при определении объема аттестации установленного оборудования, аттестации в оснащенном состоянии или аттестации в эксплуатации.

9.4.3 Следует документально оформлять результаты оценки, включая обоснование принятых решений и объем необходимой аттестации.

9.5 Техническое обслуживание и калибровка (поверка)

Техническое обслуживание, включая калибровку (поверку) контрольно-измерительных приборов, следует проводить в плановом порядке с документальным оформлением в соответствии с инструкциями.

10 Обучение персонала

10.1 Персонал должен пройти обучение по утвержденным программам (методикам).

10.2 Следует разработать, документально оформить и внедрить в практику программу специального обучения персонала, включая:

a) теорию и практику проведения очистки на месте и конструктивные особенности оборудования;

b) порядок эксплуатации оборудования, его технического обслуживания или контроля, при необходимости;

c) порядок действий при отказе оборудования или отклонениях параметров процесса;

d) вопросы безопасности при работе с моющими веществами и системой очистки на месте.

Приложение А
(справочное)

Методы отбора проб

А.1 Метод мазков

Мазки выполняют для отбора остатков материалов с поверхности оборудования в заданных точках после его очистки. Для оценки эффективности метода мазков для конкретных поверхностей предусмотрена имитация выполнения мазков с помощью контрольных образцов или носителей. Далее определяют и документально оформляют эффективность отбора проб. Загрязненность всех поверхностей оборудования, вступающих в контакт с продуктом, определяют по загрязненности мазков, взятых при отборе проб. При этом делают допущение о том, что уровень загрязненности пробы одинаков или хуже, чем загрязненность всей поверхности оборудования.

А.2 Метод смывов

Отбор проб из смыва воды при последнем ополаскивании, выполняемом после очистки оборудования, может использоваться для количественной оценки остатков на поверхности оборудования, которые могут быть перенесены в следующую серию продукции. Следует определить эффективность смывов в процентном отношении и результаты внести в протокол (отчет) аттестации метода очистки.

А.3 Метод плацебо

Выпуск серии плацебо на оборудовании, прошедшем очистку, при тех же параметрах процесса, что и при реальном производстве, позволяет провести отбор проб из серии плацебо и оценить в ней наличие загрязнений. Этот метод следует использовать только в сочетании с методом мазков и/или смывов ввиду неравномерности распределения загрязнений в серии плацебо.

Приложение В
(справочное)

Примеры расчета критериев приемлемости (допустимых пределов)

В.1 Пример 1: Метод снижения на три порядка

При расчете критерия приемлемости определяют минимальную терапевтическую дозу (или фармакологически значимую концентрацию) каждого материала, от которого будет проведена очистка, и проверяют, что в максимальной дневной дозе продукта следующей серии будет содержаться менее 1/1000 доли этого материала.

Порядок расчетов:

a) определяют максимальную дневную дозу следующего продукта;

b) определяют минимальный размер серии следующего продукта;

c) рассчитывают максимальное число доз в следующей серии;

d) определяют минимальный терапевтический уровень активной субстанции, от которой будет проведена очистка, и это число делят на 1000;

e) вычисляют количество материала, которое может быть перенесено в следующий продукт путем умножения результата по перечислению c) на 1/1000 минимального уровня [перечисление d)];

f) результат по перечислению e) умножают на коэффициент эффективности метода отбора проб.

В.2 Пример 2: Метод аналогий

Метод основан на аналогии с допустимыми остатками веществ известной токсичности и использует опубликованные данные для установления допустимых пределов. Последовательность действий по этому методу:

a) выполняют классификацию всех материалов на группы по уровню риска, например:

- низкий риск: неактивные материалы (например, неактивные ингредиенты);
- средний риск: материалы с низкой активностью (например, обнаруживаемые активные вещества);
- высокий риск: значимая фармакологическая активность (например, выписываемые лекарственные средства);

b) для каждой группы выбирают токсичный аналог, например:

- низкий риск: допустимые пределы на тяжелые металлы согласно фармакопее;
- средний риск: уровни наличия мышьяка (для некоторых продуктов) согласно фармакопее;
- высокий риск: уровни наличия мышьяка (для некоторых продуктов) согласно фармакопее;

c) устанавливают предельно допустимые значения остатков для каждой группы в соответствии с опубликованными данными для аналогичного материала;

d) выполняют обоснование отнесения каждого материала, от которого проводят очистку, к выбранной группе риска;

e) корректируют все аналитические результаты, основанные на значениях эффективности для данного метода и материала.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 13408-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 13408-1—2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования
ИСО/МЭК 90003	—	*

* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичный стандарт.

Библиография

[1] ИСО 9000:2005 Quality management systems — Fundamentals and vocabulary

[2] ИСО 14937:2009 Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

[3] Seiberling, Dale A. Clean-in-Place and Sterilise-in-Place Applications in the Parenteral solutions Process. Pharmaceutical Engineering, 6 (6), Nov/Dec 1986, pp. 30—35

[4] Margareta Hoeggstroem. New Developments in Aseptic Design Relating to CIP and SIP. Biotech Forum Europe, Dr. Alfred Huthig Verlag GmbH, Heidelberg, 3/92, pp. 164—167

[5] David M., Marks, P. E. An Integration Approach to CIP/SIP Design for Bioprocess Equipment. Pharmaceutical Engineering, March/April 1999, pp. 34—45

[6] EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex 11, EEC Commission Document III/2244/87 Rev

[7] 21 CFR Part 11. Electronic records, electronic signature

[8] McCormick, P. Y. and Cullen, L. F., in Pharmaceutical Process Validation, 2nd Ed., edited by I. R. Berry and R. A. Nash, 1993, pp. 319—349

[9] FDA, Guide to Inspection of Validation of Cleaning Processes (Division of Field Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, July 1993)

УДК 637.132.4:715.478:658.513:006.354 ОКС 11.080 Р26 ОКП 94 5120

Ключевые слова: очистка, лекарственные средства, оборудование, разборка, аттестация

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *В.И. Грищенко*

Сдано в набор 17.08.2012. Подписано в печать 04.09.2012. Формат 60x84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,60. Тираж 84 экз. Зак. 750.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru