ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 13408-3— 2011

АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть 3

Лиофилизация

ISO 13408-3:2006
Aseptic processing of health care products — Part 3: Lyophilization
(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 13408-3:2006 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 3. Лиофилизация» (ISO 13408-3:2006 «Aseptic processing of health care products — Part 3: Lyophilization»).

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 . . . 1
4.1 Общие положения . . . 1
4.2 Ответственность за выполнение требований стандарта . . . 2
4.3 Организация процесса разработки . . . 2
4.4 Контрольно-измерительные приборы и/или системы . . . 2
5 Характеристика продукта . . . 2
6 Характеристика процесса . . . 2
7 Требования пользователя . . . 3
7.1 Общие положения . . . 3
7.2 Характеристика оборудования . . . 3
7.3 Обращение с продуктом . . . 3
7.4 Контроль загрязнения окружающей среды микроорганизмами и частицами . . . 4
7.5 Очистка и стерилизация . . . 4
7.6 Фильтр для вентиляции . . . 4
7.7 Контроль утечки в лиофилизаторе . . . 4
8 Аттестация . . . 4
8.1 Общие положения . . . 4
8.2 Аттестация проекта (конструкторской документации) . . . 5
8.3 Аттестация установленного оборудования . . . 5
8.4 Аттестация в оснащенном состоянии . . . 5
8.5 Аттестация в эксплуатации . . . 6
8.6 Аттестация процесса . . . 6
8.7 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации . . . 7
9 Эксплуатация и текущий контроль . . . 7
9.1 Общие положения . . . 7
9.2 Обучение операторов . . . 7
9.3 Инструкции по эксплуатации . . . 7
9.4 Повторная аттестация . . . 7
9.5 Техническое обслуживание оборудования . . . 7
9.6 Контроль изменений . . . 8
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации . . . 9
Библиография . . . 10

Введение

Данная часть комплекса стандартов ИСО 13408 посвящена лиофилизации — физико-химическому процессу сушки, предназначенному для удаления растворителя как из водных, так и из неводных систем для достижения стабильности продукта или материала. Лиофилизация является синонимом термина возгонка. Лиофилизация включает в себя замораживание жидкой системы и удаление растворителя сначала методом сублимации (основное высушивание), а затем методом десорбции (вторичное высушивание) до уровня, при котором не происходят химические реакции или биологический рост. В результате получается стабильный продукт, пригодный к быстрому растворению или распылению, в то время как его биологические или другие свойства сохраняются. Так как лиофилизация часто является последним этапом асептического процесса и непосредственно влияет на безопасность, качество, подлинность, эффективность и чистоту продукта, она является критическим этапом технологического процесса.

Поскольку готовый лиофилизированный продукт является стерильным, то предназначенная для лиофилизации водная среда также должна быть стерильной. Поэтому все действия, которые могут влиять на стерильность продукта или материала, должны входить в понятие асептического процесса для данного стерильного продукта или материала. В целом, основным фактором в обеспечении стерильности продукта во время процесса лиофилизации является предотвращение его загрязнения микроорганизмами или частицами между операцией наполнения и окончанием лиофилизации. Особенно важна защита продукта от загрязнения микроорганизмами при его нахождении в камере лиофильной сушилки (лиофилизатора).

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 3

Лиофилизация

Aseptic processing of health care products.
Part 3. Lyophilization

Дата введения — 2012—12—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к процессам лиофилизации в асептическом производстве, в том числе к оборудованию, методам контроля и аттестации. В стандарте не рассматриваются физико-химические свойства процесса лиофилизации.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие международные стандарты:

ИСО 9001 Системы менеджмента качества. Требования (ISO 9001 Quality management systems — Requirements)

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 13408-4 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Очистка на месте (ISO 13408-4 Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies)

ИСО 13408-5 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте (ISO 13408-5 Aseptic processing of health care products — Part 5: Sterilization in place)

3 Термины и определения

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

3.1 **лиофилизация** (lyophilization): Физико-химический процесс сушки, разработанный для удаления растворителей как из водных, так и из неводных сред путем сублимации и десорбции.

3.2 **испытание на утечку** (leak test): Физический метод оценки утечки в количественном выражении при воспроизводимых условиях.

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) для каждого этапа разработки, аттестации, текущего контроля и технического обслуживания лиофилизатора.

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

Издание официальное

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 определить права и ответственность за внедрение и исполнение документации по настоящему стандарту.

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

Разработку лиофилизатора следует выполнять в соответствии с утвержденным техническим заданием. Конструкторская документация должна пересматриваться в плановом порядке и ее результаты оформляться. Программное обеспечение, используемое для управления и/или контроля, должно быть разработано в соответствии с системой обеспечения качества с документальным подтверждением того, что программное обеспечение соответствует техническому заданию.

4.4 Контрольно-измерительные приборы и/или системы

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

4.4.2 Следует разработать инструкции, определяющие порядок работы с контрольно-измерительными приборами и/или системами, имеющими отклонения от требований документации.

5 Характеристика продукта

5.1 Данные о продукте, подлежащем лиофилизации, должны быть заданы и оформлены документально. Характеристика продукта должна включать, по крайней мере, следующее:

a) химические, физические и фармакологические свойства продукта (при необходимости);

b) данные о первичной упаковке и системе укупоривания.

5.2 Следует показать, что после проведения процесса лиофилизации продукт соответствует заданным требованиям по безопасности, качеству и другим показателям.

6 Характеристика процесса

6.1 Порядок проведения процесса лиофилизации должен быть оформлен документально.

6.2 Процесс лиофилизации должен быть разработан для конкретного продукта. При разработке процесса должны быть определены его критические параметры.

6.3 Следует задать параметры процесса, включая допустимые отклонения. Эти данные должны включать, по крайней мере, следующее:

a) диапазон температур и давлений;

b) скорость замораживания;

c) время выдержки при заданных температуре и давлении.

6.4 Следует поддерживать в заданных пределах, контролировать и регистрировать параметры всех процессов.

6.5 Если до проведения процесса лиофилизации требуется выдержка продукта, то она должна быть оформлена как часть процесса лиофилизации.

6.6 Следует определить интервалы времени:

a) между началом наполнения и началом процесса лиофилизации;

b) между окончанием процесса лиофилизации и началом выгрузки (если пробки не утоплены во флаконы до открывания камеры лиофилизатора);

c) между стерилизацией лиофилизатора и началом процесса лиофилизации;

d) между стерилизацией и использованием принадлежностей (подносов, сумок, оборудования для укладки, пинцетов и т. д.).

6.7 Порядок проведения процессов очистки на месте (CIP) и стерилизации на месте (SIP) должен быть оформлен документально (ИСО 13408-4 и ИСО 13408-5).

7 Требования пользователя

7.1 Общие положения

7.1.1 Пользователь должен четко задать назначение оборудования и основные характеристики процесса без конкретизации требований к конструкции оборудования и способа их реализации.

7.1.2 Продукты (процессы) должны быть разработаны до начала разработки лиофилизатора. Следует задать условия (параметры процесса) и допустимые пределы их изменения, при которых использование лиофилизатора и вспомогательного оборудования обеспечивало бы производство надежного и безопасного продукта.

7.2 Характеристика оборудования

7.2.1 Следует разработать техническое задание на разработку оборудования с учетом допустимых изменений параметров процесса.

7.2.2 Конструкция, монтаж и место установки оборудования должны обеспечивать выполнение асептических процессов, процессов очистки, стерилизации, лиофилизации (очистку на месте и стерилизацию на месте см. в ИСО 13408-4 и ИСО 13408-5).

7.2.3 Конструкция оборудования должна учитывать требования к внутренним поверхностям и окружающей среде, включая предшествующий этап процесса, загрузку и выгрузку и, в особенности, расположение оборудования, персонала и критических технологических зон.

7.2.4 Конструкцией лиофилизатора должна быть предусмотрена возможность проведения эффективной очистки и стерилизации камеры и конденсатора.

7.2.5 Следует указать рамы, картриджи, стеллажи, полки, поддоны и т. д., используемые в процессе лиофилизации.

Примечание — Рекомендуется предусмотреть плоские полки для обеспечения равномерного распределения температуры и давления (например, при укупоривании пробками в случаях применения флаконов с пробками) и для предотвращения образования конденсата.

7.2.6 Следует задать максимально допустимое значение утечки воздуха в лиофилизатор.

7.2.7 Если предусмотрено использование сжатого воздуха, азота либо другого газа в лиофилизаторе, то их чистота и скорость подачи не должны оказывать влияния на характеристики продукта.

7.2.8 Вмешательство в работу оборудования в зоне критического процесса должно быть минимальным.

7.2.9 Данные, относящиеся к месту расположения оборудования и его частей, должны быть оформлены документально и включать, по крайней мере, следующее:

a) коммуникации, необходимые для работы лиофилизатора и места, где он установлен;

b) материалы, из которых изготовлены устройства для транспортирования продуктов в лиофилизатор и из него.

7.3 Обращение с продуктом

7.3.1 Транспортирование продукта и загрузка лиофилизатора

7.3.1.1 Должна быть разработана и документально оформлена процедура загрузки лиофилизатора, включая последовательность подачи продукта в камеру.

7.3.1.2 Транспортирование к лиофилизатору и загрузка наполненного продукта, принадлежностей или другого оборудования в лиофилизатор должны происходить в критической зоне. Если для транспортирования используют вспомогательное оборудование или контейнеры, то поддерживаемые в них условия должны быть такими же, что и в критических зонах.

7.3.1.3 Характеристики потоков воздуха, исходящих от транспортных устройств и вентиляции зоны загрузки, где находятся негерметизированные флаконы, должны обеспечивать условия для критической зоны.

7.3.1.4 Принадлежности, используемые во время транспортирования продукта и загрузки в лиофилизатор, которые могут загрязнить продукт, должны быть стерилизованы аттестованным методом.

7.3.2 Выгрузка из лиофилизатора

7.3.2.1 Должна быть разработана и документально оформлена процедура выгрузки из лиофилизатора.

Примечание — Окончательную укупорку пробками выполняют, как правило, в камере лиофилизатора до начала выгрузки.

7.3.2.2 Если окончательная укупорка пробками не закончена до открывания камеры лиофилизатора, то обращение с продуктом, удаляемым из лиофилизатора, следует выполнять в критической зоне.

7.3.2.3 Принадлежности, используемые во время разгрузки лиофилизатора и при транспортировании, подлежат дезинфекции и/или стерилизации аттестованными методами.

7.4 Контроль загрязнения окружающей среды микроорганизмами и частицами

Должен быть разработан и документально оформлен порядок контроля загрязнения окружающей среды микроорганизмами и частицами при транспортировании продукта и проведении процесса лиофилизации.

7.5 Очистка и стерилизация

7.5.1 Очистка на месте (CIP)

Очистку на месте выполняют по ИСО 13408-4.

7.5.2 Ручная очистка

7.5.2.1 Следует разработать процесс очистки и предусмотреть его аттестацию в условиях наихудшего случая при эксплуатации и проведении очистки оборудования.

7.5.2.2 Процесс очистки должен предотвращать загрязнение продукта или материала химическими соединениями или частицами во время процесса лиофилизации и удалять любые остатки, которые могут создать барьер между стерилизующим средством и поверхностями оборудования.

Примечание — Автоматизированный процесс очистки является предпочтительным, поскольку он более надежен и безопасен для персонала.

7.5.3 Стерилизация на месте (SIP)

7.5.3.1 Стерилизацию на месте выполняют по ИСО 13408-5.

7.5.3.2 Стерилизацию лиофилизатора следует выполнять перед каждой загрузкой или при определенных условиях перед началом серии из нескольких циклов лиофилизации.

В последнем случае следует задать число загрузок лиофилизатора и обосновать это число при аттестации.

7.5.3.3 Следует поддерживать условия, защищающие лиофилизатор от загрязнений после проведения стерилизации. Эффективность защиты должна быть аттестована, результаты аттестации должны быть оформлены документально.

7.5.3.4 В случае применения технологии предварительной укупорки флаконов следует стерилизовать конструкцию, помещаемую в камеру (при необходимости).

7.6 Фильтр для вентиляции

7.6.1 Для поддержания лиофилизатора в чистоте при сбросе вакуума следует использовать фильтры, удерживающие микроорганизмы. Скорость увеличения давления или потока должна быть определена, оформлена документально и утверждена.

7.6.2 Собранная конструкция с фильтром должна быть стерилизована совместно с камерой и конденсатором без повреждения фильтра.

Примечание — Предпочтительным методом является стерилизация фильтра на месте.

7.6.3 Периодичность проверки целостности фильтров должна быть определена, утверждена и оформлена документально.

7.7 Контроль утечки в лиофилизаторе

7.7.1 Конструкцией лиофилизатора должна быть предусмотрена возможность проведения контроля на утечку в лиофилизаторе по методике, определенной пользователем, результаты испытания должны соответствовать пределам, установленным пользователем.

7.7.2 Методика контроля на утечку должна быть оформлена документально и регламентировать периодичность текущего контроля, параметры вакуумирования (глубину и длительность), максимально допустимую утечку воздуха в камеру и конденсатор лиофилизатора, а также пределы тревоги и корректирующие действия.

8 Аттестация

8.1 Общие положения

Аттестацию следует проводить в соответствии с утвержденной методикой. В методике должны быть указаны порядок проведения аттестации, критические этапы и критерии приемлемости. Аттестацию проекта (конструкторской документации) оборудования, аттестацию установленного оборудования, аттестацию в оснащенном состоянии и в эксплуатации, а также аттестацию процессов должен

выполнять аттестованный персонал по утвержденным методикам. Любые отклонения от заданных требований должны быть расследованы и устранены с документальным оформлением.

8.2 Аттестация проекта (конструкторской документации)

На первом этапе аттестации следует установить соответствие конструкции оборудования, энергоносителей, материалов и проектных решений заданным требованиям.

Аттестация проекта (конструкторской документации) должна соответствовать ИСО 9001.

Примечание — Аттестация проекта (конструкторской документации) является документальным подтверждением того, что конструкция оборудования, энергоносители и система в целом соответствуют техническому заданию.

8.3 Аттестация установленного оборудования

8.3.1 Общие положения

Аттестацию установленного оборудования следует выполнять в соответствии с утвержденной методикой, содержащей ссылки на техническую документацию.

8.3.2 Монтаж

Следует подтвердить и оформить документально соответствие заданным требованиям:

8.3.2.1 Оборудования и места его расположения;

8.3.2.2 Монтажа оборудования;

8.3.2.3 Подвода коммуникаций;

8.3.2.4 Калибровки (поверки) контрольно-измерительных приборов;

8.3.2.5 Наличия инструкций по эксплуатации, в которых должен быть отражен порядок работы оборудования при аттестации в оснащенном состоянии.

8.3.2.6 Требования 8.3.2.4 и 8.3.2.5 могут быть подтверждены при аттестации в оснащенном состоянии.

8.3.3 Аттестация программного обеспечения и компьютеров

Аттестацию системы компьютерного управления и программного обеспечения следует выполнять до начала проверки оборудования и демонстрации его соответствия заданным требованиям.

8.3.4 Системы сигнализации (тревоги)

При аттестации системы сигнализации на соответствие требованиям следует показать, что система реагирует на отклонения и регистрирует эти отклонения.

8.4 Аттестация в оснащенном состоянии

8.4.1 Общие положения

Аттестация в оснащенном состоянии должна быть выполнена в соответствии с утвержденными методиками для подтверждения того, что установленное оборудование работает как предусмотрено и параметры находятся в заданных пределах.

8.4.2 Контроль на утечку

Контроль на утечку следует выполнять для подтверждения соответствия заданным требованиям. Значение утечки воздуха в камеру лиофилизатора не должно превышать заданных пределов.

8.4.3 Система контроля температуры

Следует выполнить аттестацию системы контроля температуры и показать, что она соответствует заданным требованиям.

Примечание — Систему контроля температуры используют для контроля температуры полок, конденсатора и кожуха.

8.4.4 Вакуумная система

Следует выполнить аттестацию вакуумной системы для подтверждения того, что скорость вакуумирования и предельные значения соответствуют заданным требованиям.

8.4.5 Замораживание конденсата

Следует проверить мощность системы замораживания и скорости охлаждения и показать, что они соответствуют заданным требованиям.

Аттестация в оснащенном состоянии является первой проверкой мощности конденсатора и может быть проведена с контрольным растворителем, таким как вода.

8.4.6 Размораживание

Если предусмотрен цикл размораживания, то следует показать его соответствие заданным требованиям.

8.4.7 Цикл процесса лиофилизации

Следует выполнить цикл лиофилизации, включая все предусмотренные операции, и показать его соответствие заданным требованиям.

8.4.8 Цикл процесса отчистки на месте (CIP)

Следует выполнить аттестацию в оснащенном состоянии в соответствии с методиками и показать соответствие ИСО 13408-4.

8.4.9 Цикл процесса стерилизации на месте (SIP)

Следует выполнить аттестацию в оснащенном состоянии в соответствии с методиками и показать соответствие ИСО 13408-5.

8.4.10 Система окончательного укупоривания

Если предусмотрена система окончательного укупоривания, то следует выполнить ее аттестацию и показать ее соответствие заданным требованиям.

8.4.11 Распределение температуры на полках

8.4.11.1 Следует выполнить анализ распределения температуры на полках, чтобы установить значение разброса температур между полками и на них и показать соответствие заданным требованиям.

В идеале, этот анализ должен быть выполнен при нахождении камеры под атмосферным давлением и включать значения температуры, относящиеся к фазам нагрева и охлаждения в процессе лиофилизации.

8.4.11.2 Следует определить число датчиков температуры.

8.5 Аттестация в эксплуатации

8.5.1 Общие требования

До начала аттестации в эксплуатации следует рассмотреть результаты аттестации установленного оборудования и аттестации в оснащенном состоянии и убедиться, что они удовлетворяют заданным требованиям.

Как правило, аттестацию в эксплуатации выполняют с реальным продуктом. Можно также использовать плацебо с близкими характеристиками.

8.5.2 Процесс лиофилизации

8.5.2.1 Аттестация в эксплуатации должна быть выполнена для подтверждения соответствия оборудования данному продукту или процессу.

8.5.2.2 Лиофилизатор должен быть загружен продуктом или плацебо в соответствии с утвержденной методикой. При проведении процесса должно быть подтверждено соответствие параметров цикла заданным требованиям.

8.5.3 Стерилизация на месте (SIP)

Следует выполнить аттестацию в эксплуатации в соответствии с утвержденными методиками для подтверждения соответствия требованиям ИСО 13408-5.

8.6 Аттестация процесса

8.6.1 Общие положения

Аттестация процесса должна быть проведена для подтверждения того, что полученный в результате лиофилизации продукт соответствует требованиям к качеству и обладает заданными свойствами.

Примечание — В аттестацию процесса входят имитация процесса, аттестация процесса очистки и проверка продукта, имитирующего подлинный продукт.

8.6.2 Аттестация процесса очистки

Процесс очистки лиофилизатора должен быть аттестован. Процесс очистки на месте должен быть аттестован по ИСО 13408-4.

8.6.3 Имитация процесса

Примечания

1 Имитация асептического процесса лиофилизации продуктов включает в себя особо сложные ситуации, связанные с ручными операциями и вмешательством человека.

2 Внесение микроорганизмов в лиофилизатор должно быть сведено к минимуму за счет рациональных методов работы, процессов очистки, дезинфекции и стерилизации, которые позволяют использовать в лиофилизаторе жидкие питательные среды.

8.6.3.1 Имитация процесса для лиофилизированных продуктов должна включать все операции асептического производства, включая наполнение, транспортирование, загрузку, нахождение в камере, выгрузку и герметизацию при заданных, оформленных документально и утвержденных условиях, соответствующих наихудшему случаю.

8.6.3.2 При имитации процесса лиофилизации следует, по возможности, в полной мере повторить процесс лиофилизации, обычно без замораживания, включая частичное вакуумирование и выдержку, требуемую для питательной среды. Следует избегать кипения и замораживания раствора.

Нужно учесть следующие факторы:

a) использование воздуха вместо азота;

b) максимальный интервал времени между процессами стерилизации лиофилизатора;

c) максимальный интервал времени между процессами стерилизации и лиофилизации;

d) количественные характеристики наихудших ситуаций.

Примечание — Примером является число загружаемых поддонов и длительность загрузки (при которой камера является открытой).

8.6.4 Аттестация продукта

8.6.4.1 Лиофилизированный продукт должен быть проверен на соответствие заданным требованиям, в том числе к безопасности, качеству, подлинности и чистоте.

Контроль качества должен включать тесты на стерильность, стабильность, остатки растворителя, восстановление, внешний вид, активность и однородность, но не ограничиваться ими.

8.6.4.2 Аттестацию следует проводить в соответствии с утвержденным планом отбора проб.

8.7 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации

Материалы аттестации проекта, аттестации установленного оборудования, аттестации в оснащенном состоянии, аттестации в эксплуатации и аттестации процесса должны быть оформлены в виде протоколов (отчетов) и рассмотрены на предмет соответствия заданным требованиям для каждого элемента процесса аттестации. Результаты рассмотрения должны быть оформлены документально.

9 Эксплуатация и текущий контроль

9.1 Общие положения

Текущий контроль должен подтверждать соответствие аттестованного процесса заданным требованиям.

9.2 Обучение операторов

9.2.1 Операторы должны быть обучены в соответствии с утвержденными инструкциями (методиками).

9.2.2 Обучение оператора следует проводить в соответствии с утвержденной программой. После прохождения обучения оператор должен:

a) понимать принципы процесса, включая особенности конструкции и эксплуатации;

b) уметь выполнять требуемые операции;

c) знать действия, которые следует предпринять при отклонении процесса или любого его этапа от заданных требований;

d) знать требования техники безопасности.

9.3 Инструкции по эксплуатации

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

a) пошаговый порядок выполнения операций;

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

c) обязанности и ответственность;

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

9.4 Повторная аттестация

9.4.1 Повторную аттестацию асептического процесса следует проводить с определенной периодичностью в соответствии с утвержденным планом.

9.4.2 Следует сохранять протоколы аттестации для рассмотрения результатов аттестации и корректирующих действий при отклонении параметров процесса от заданных значений.

9.5 Техническое обслуживание оборудования

Техническое обслуживание следует проводить в плановом порядке в соответствии с инструкцией.

9.6 Контроль изменений

9.6.1 Следует оценивать изменения в оборудовании, продукте, упаковке, расположении в лиофилизаторе на предмет их влияния на эффективность процессов.

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

9.6.2 Следует документально оформлять результаты оценки, включая обоснования принятых решений и объем необходимой аттестации.

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 9001	IDT	ГОСТ Р ИСО 9001—2008 Системы менеджмента качества. Требования
ИСО 13408-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 13408-1—2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования
ИСО 13408-4	IDT	ГОСТ Р ИСО 13408-4—2011 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Технологии очистки на месте
ИСО 13408-5	IDT	ГОСТ Р ИСО 13408-5—2011 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте
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/ТС 11139:2006	Sterilization of health care products — Vocabulary
[3] ИСО 13485:2003	Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes
[4]	U.S. Food and Drugs Administration, 21 CFR Part 210 and 211, Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals
[5]	U.S. Food and Drugs Administration, 21 CFR Part 11, Electronic records, electronic signature
[6]	U.S. Food and Drugs Administration, Guideline on the general Principles of Process Validation, May 1987
[7]	U.S. Food and Drugs Administration, Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals, 15.02.01
[8]	EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products
[9]	ISPE, GAMP 4.0. Good Automated Manufacturing Practice Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture
[10]	Fisher, T., Lyophilizer Qualification: Some Practical Advice, Drugs and Pharmaceutical Sciences, Vol. 137, Freeze-Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products, 2nd edition, 2004, pp. 517—533, Marcel Dekker
[11]	PDA, Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products, PDA Technical Report No. 22, 1996
[12]	Jennings, T.A., Validation of the Lyophilization Process, Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, 1986, pp. 595—633, Marcel Dekker
[13]	Cameron, P., Good Pharmaceutical Freeze-Drying Practice, 1999, Chapter 9, Interpharm Press, Denver, CO
[14]	Jennings, T.A., Lyophilization — Introduction and Basic Principles, 1999, Chapter 8, Interpharm Press, Denver, CO
[15]	Auterhoff, G., EG-Leitfaden einer Geten Herstellungspraxis fur Arzneimittel, 5th edition, 1998, ECV-Verlag, Aulendorf
[16]	Oetjen, G.-W., Gefriertrocknen, 1997, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim

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

Ключевые слова: лиофилизация, лекарственные средства, оборудование, аттестация

Редактор *О.А. Стояновская*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.С. Кабашова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 17.08.2012. Подписано в печать 29.08.2012. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,35. Тираж 84 экз. Зак. 730.

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