**ОТЧЁТ КВАЛИФИКИЦИИ ЭКСПЛУАТАЦИИ– (PQ)**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ламинарный шкаф Labconco

PQ 11 1/424 – 2018 на 17-ти страницах

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Составил** | **Проверил** | **Согласовал** |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 2 из 17 |

Содержание

|  |  |
| --- | --- |
| Лист согласования и утверждения ……………………………………...……………..………....... | 1 |
| Содержание…………………………………………………………………………………..…….… | 2 |
| 1. Назначение…………..…………………………………………………………………………….. | 3 |
| 2. Термины и определения..………………………….….……….……...………………………...... | 3 |
| 3. Ссылки…………………………………………………………………...…………………….….. | 4 |
| 4. Организационная структура при аттестации…………………………………………................ | 5 |
| 5.Распределение обязанностей и ответственности…………………………...…………...……… | 5 |
| 6. Сроки проведения аттестации ……………………………………………..………………......... | 5 |
| 7. Описание объекта аттестации ………………………….…….……………………………….…. | 6 |
| 8. Цели и задачи аттестации……………………………………………………………...………..... | 6 |
| 9. Оборудование и материалы при аттестации…………………………….……......…………….. | 7 |
| 10. Процедура проведения аттестации………………………………………………….…………. | 10 |
| 10.1. Проверка целостности и герметичности фильтров………………………………………… | 10 |
| 10.2. Скорость приточного воздуха через фильтр тонкой очистки воздуха и диффузор. Расход приточного воздуха. Кратность воздухообмена…………………………………………………… | 10 |
| 10.3. Концентрация аэрозольных частиц. (PQ)…………………………………………………….. | 12 |
| 10.4. Измерение параметров температуры и влажности…………………………………………... | 14 |
| 10.5. Микробиологический контроль………………………………………………………………. | 15 |
| 11. Порядок представления результатов аттестации….…………………………………………... | 16 |
| 12. Приложение……..….……………………………….……………………………………..…….. | 17 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 3 из 17 |

1. Назначение

Настоящий Протокол реаттестации является руководством при организации и выполнении работ по реаттестации ламинарного шкафа Labconco.

1. Термины и определения

В Протоколе аттестации используются термины и определения, приведенные Таблице 1.

Таблица 1

|  |  |
| --- | --- |
| **Термин** | **Определения** |
| Чистое помещение (clean room)  | Помещение, в котором контролируется концентрация взвешенных в воздухе частиц и которое построено и используется так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц внутри помещения, и в котором, по мере необходимости, контролируются другие параметры, например, температура, влажность и давление ТКП 441-2017 (33050) |
| Чистая зона (clean zone) | Определенное пространство, в котором контролируется концентрация взвешенных в воздухе частиц и которое построено и используется так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц внутри зоны, и в котором, по мере необходимости, контролируются другие параметры, например, температура, влажность и давление.*Примечание: Чистая зона может быть открытой или замкнутой и находиться как внутри, так и вне чистого помещения. ТКП 435-2017 (33050)* |
| Чистая зона (clean area) | Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что в ней сведено к минимуму проникание, образование и накопление загрязнений в виде частиц и микроорганизмов*.*Чистые зоны при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре типа:А – локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции (зоны наполнения, укупорки и др.).В – зона, непосредственно, окружающая зону А и предназначенная для асептического приготовления и наполнения.С и D – чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции. ТКП 435-2017 (33050) |
| N | Уровень чистоты по взвешенным в воздухе частицам, применимый к чистому помещению или чистой зоне, выраженный в терминах «класс *N* ИСО», который определяет максимально допустимые концентрации (в частицах на кубометр воздуха) для рассматриваемых размеров частиц ТКП 435-2017 (33050) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 4 из 17 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Термин** | **Определения** |
| Частица (particle) | Твердый или жидкий объект, который в целях классификации чистоты воздуха характеризуется совокупным распределением, в основном пороговом размере (нижний предел) от 0,1 ÷ 5,0 мкм ТКП 435-2017 (33050) |
| Размер частиц (particle size) | Диаметр сферы, которая дает отклик в контролирующем приборе, равный отклику от оцениваемой частицы ТКП 435-2017 (33050) |
| Концентрация частиц (particle concentration) | Число отдельных частиц в единице объема воздуха ТКП 435-2017 (33050) |
| Эксплуатируемое (operational) | Состояние, в котором чистое помещение функционирует установленным образом, с установленной численностью персонала, работающего в соответствии с документацией ТКП 096-2017 (33050) |
| Аттестация эксплуатации РQ | Документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с утвержденными требованиями и характеристиками процесса. |
| РГА | Рабочая аттестационная группа |
| ИС | Инженерная служба |
| ООК | Отдел обеспечения качества |
| ОКК | Отдел контроля качества |

1. Ссылки

При планировании работ по аттестации, а также при разработке данного Отчета аттестации, использовалась следующая нормативная документация, литература и внутренние документы ОАО

3.1. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний.

ТКП 432-2012 (02041)

3.2. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).

3.3. Подготовка чистых помещений (класс B/A, C, D). СОП-ВП-22-003

3.4. Подготовка персонала к работе в чистых помещениях (класс D) CОП-ОП-22-009.

3.5. Порядок подготовки технологического оборудования. СОП-ВП-13-005.

3.6. Производство лекарственных средств. Порядок подготовки помещений и оборудования. ТКП 096-2017 (33050).

3.7. Контроль микроклимата. СОП-ВП-10-013.

3.8. Положение об валидационной комиссии.

3.9. Руководство по эксплуатации производителя.

3.10. Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка.

3.11. Производство лекарственных средств. Требования к технологическому оборудованию. ТКП 447-2012 (02041).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 5 из 17 |

1. Организационная структура при аттестации

Таблица 2

|  |  |
| --- | --- |
| **Ф.И.О.** | **Должность** |
| Руководитель рабочей аттестационной группы |
|  | Начальник ООК |
| Рабочая аттестационная группа  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

1. Распределение обязанностей и ответственности

|  |  |
| --- | --- |
| **Ф. И. О.** | **Обязанности и ответственность** |
|  | - общее руководство РАГ;- планирование сроков проведения аттестации;- согласование формы протокола аттестации;- проверка результатов;- обсуждение результатов аттестации; - согласование отчета об аттестации. |
|  | - разработка плана аттестационных мероприятий;- разработка протокола аттестации;- оформление результатов, сбор прилагаемых документов;- анализ результатов; - разработка отчета аттестации, оформление отчета аттестации. |
|  | - ознакомление персонала с протоколом аттестации- контроль за проведением аттестации- контроль за правильностью заполнения маршрутной карты- контроль за соблюдением техники безопасности |
|  | - контроль соблюдения правил технической эксплуатации- выполнение операций согласно разработанной технологической инструкции |

1. Сроки проведения аттестации

Таблица 3

|  |  |
| --- | --- |
| **Дата начала аттестации** |  |
| **Дата окончания аттестации** |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 6 из 17 |

7. Описание объекта аттестации

Объектом аттестации является ламинарный шкаф Labconco, расположенный в помещении № 404 (класс чистоты В) 4-го этажа главного корпуса.

Схема расположения ламинарный шкаф Labconco представлена в Приложении 1данного Протокола. Зону ламинара можно разделить на 2 функциональные зоны:

- зона однонаправленного воздушного потока внутри турбулентно вентилируемого помещения №, 404 и 409 (класс В) бокс посева;

- зона лаборатории, класс чистоты которой соответствует классу чистоты помещения № 414 (класс D);

Схематичное изображение зон ламинарных шкафов представлено в приложении 2 данного Протокола.

Основные характеристики чистых зон ламинарного шкафа изложены в Таблице 2.

Таблица 2

| **№ п/п** | **Наименование чистой зоны** | **№ помещения** | **Тип зоны** | **Класс чистоты**  | **Sзоны, м2** | $V\_{п}$**рабочий объем зоны, м³** | **Способ обеспечения вентиляции (О-однонаправленный, Н-не однонаправленный, С- смешанный)** | **Кол-во фильтров в чистом помещении/ чистой зоне** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** |  |  | А |  |  |  |  |  |
| **2** |  | В |  |  |  |  |  |

8. Оборудование и материалы при аттестации

Аттестация будет проводиться с использованием следующего испытательного оборудования и средств измерения, перечисленных в Таблице 5

Таблица 5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Наименование испытательного оборудования/ средства измерения** | **Марка и модель** | **Диапазон измерений** | **Статус испытательного оборудования** |
| 1 | Термоанемометр(Заводской №03123221/611) | Testo 425 |  | Действующий на момент использования. Свидетельство о поверке до  |
| 2 | Термогигрометр(Заводской №01532020/804) | Testo 625 |  | Действующий на момент использования. Свидетельство о поверке до  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 7 из 17 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Наименование испытательного оборудования/ средства измерения** | **Марка и модель** | **Диапазон измерений** | **Статус испытательного оборудования** |
| 3 | Счетчик частиц(Заводской №70648250) | AeroTrak Portable 8240 |  | Действующий на момент использования.Сертификат калибровки  |

Копии протоколов поверки испытательного оборудования представлены в Приложении 3.

9. Критерии приемлемости

Аттестация эксплуатации PQ ламинарного шкафа в Таблице 6.

Таблица 6

|  |  |
| --- | --- |
| **Наименование проверяемого параметра** | **Критерий приемлемости**  |
| 9.1. Герметичность и целостность фильтров (IQ) | Таблица 7 |
| 9.2. . Концентрация аэрозольных частиц в оснащенном состоянии (OQ) | Таблица 7 |
| 9.3. Скорость потоков воздуха под фильтрами и кратность воздухообмена в оснащенном состоянии (OQ) | Таблица 7 |
| 9.4. Температура и влажность ламинарной зона в оснащенном состоянии (OQ) | Таблица 7 |
| 9.5. Концентрация аэрозольных частиц в эксплуатируемом состоянии (РQ) | Таблица 7.1. |
| 9.6. Микробиологическая чистоты эксплуатируемом состоянии (РQ) | Таблица 7.1. |
| 9.7. 95% Верхний доверительный предел (OQ) | Таблица 7  |
| 9.8. 95% Верхний доверительный предел (PQ) | Таблица 7.1. |

Индивидуальные значения критериев приемлемости для каждой зоны ламинара указаны в Таблице 7. и Таблице 7.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 8 из 17 |

| **№ зоны** | **95% верхний доверительный предел**  | **Допустимая концентрация аэрозольных частиц в зонах****ламинара** | **Тип зоны** | **Класс чистоты** | **№ фильтра на схеме (См. Приложение 2а)** | **Скорость притока воздуха, проходящего через фильтра** | **Требуемая кратность воздухообмена** | **целостность и герметичность фильтров** | **Sсечения фильтра, м2** | **Требуемая температура в помещении по проектной документации (оС)** | **Требуемая влажность в помещении по проектной документации (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оснащенное состояние** |
| **в оснащенном состоянии** | **в оснащенном состоянии** |
| **≥0,5 мкм** | **≥5,0 мкм** |
| **≥0,5 мкм** | **≥5,0 мкм** | **≥0,5 мкм** | **≥5,0 мкм** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **12** | **14** | **15** | **16** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 22±2оС | 40-60% |
|  |  |  |  | 22±2оС | 40-60% |
|  |  |  |  | 22±2оС | 40-60% |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 22±2оС | 40-60% |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 9 из 17 |

Индивидуальные значения критериев приемлемости для зон ламинара в эксплуатируемом состоянии (PQ)

Таблица 7.1

| **№ зоны** | **Тип зоны** | **№ фильтра на схеме****(См. Приложение 2а)** | **Класс чистоты** | **95% верхний доверительный предел** | **Допустимая концентрация аэрозольных частиц в зонах Ламинара** | **Значение микробного загрязнения** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Эксплуатируемое состояние** | **Эксплуатируемое состояние** | **Импакция на чашку, КОЕ** | **Смывы с поверхности, рук, спец. одежды** |
| **≥0,5 мкм** | **≥5,0 мкм** | **≥0,5 мкм** | **≥5,0 мкм** | **Агар****Сабуро** | **МПА** | **Агар****Сабуро** | **МПА** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |
|  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 10 из 17 |

10. Процедура проведения аттестации

Объем и последовательности проведения мероприятий по реаттестации определяется руководителем РГА совместно с рабочей реаттестационной группой руководствуясь требованиями основополагающих стандартов качества.

10.1. Проверка целостности и герметичности фильтров.

10.1.1. Определение максимально допустимой концентрации аэрозольных частиц в воздухе на выходе из фильтра

Определить максимально допустимую концентрацию частиц, ориентируясь на класс чистоты помещения в оснащенном состоянии в соответствии с СТБ ISO 14644-2-2013

10.1.2. Методика проведения измерений

Сканирование ведется по всей поверхности фильтра, периметру его сторон и элементов крепления перекрещивающимися движениями пробоотборника, таким образом, чтобы была охвачена вся рабочая поверхность фильтра. Особое внимание следует уделить сторонам фильтра по периметру в местах его крепления к монтажной раме. Скорость сканирования поверхности фильтра ≤5 см/с *(при скоростях сканирования >5 см/с могут возникать турбулентные потоки и помехи, влияющие на процесс испытаний)*. Необходимо провести не менее 2-х измерений концентрации частиц над поверхностью каждого фильтра, время сканирования должно составлять не менее 2-х минут. Расстояние между поверхностью фильтра и пробоотборником должно быть ≤5 см.

Схема расположения фильтров очистки воздуха ламинарного шкафа. Приложении 1.

Значения концентрации частиц на выходе из фильтра необходимо занести в «Протокол контроля целостности фильтров» (форма протокола представлена в Приложении 12):

- При условии $С\_{пф}<С\_{доп}$ тест считается пройденным.

$С\_{пф}$– среднее значение концентрации частиц на поверхности фильтра в результате сканирования усредненное по времени, частиц/м3;

$С\_{доп}$- максимально допустимая концентрация частиц, выбранная из таблицы 7 исходя из класса чистоты помещения.

- В случае если $С\_{пф}<С\_{доп}$ но менее $(С)\_{ОККmax}$тест считается пройденным.

10.1.3.Представление результатов

Вынести заключение относительно соответствия измеренных и рассчитанных в процессе испытаний параметров чистого помещения, установленным критериям приемлемости для значений целостности и герметичности фильтров в «Протоколе контроля целостности и герметичности фильтров в ламинарном шкафу.

10.2. Скорость приточного воздуха через фильтр тонкой очистки воздуха и диффузор. Расход приточного воздуха. Кратность воздухообмена.

10.2.1Расположение точек измерения (ТИ)

ТИ скорости приточного воздуха под каждым фильтром должны удовлетворять следующим условиям:

- Минимальное число $ТИ(N\_{ТИ}^{v})^{мин}$ :

- Для фильтров площадью менее $1,6 м^{2 }$ равно 4;

- Плоскость измерений должна находиться на расстоянии не более $5 см$ от выходной поверхности фильтра или диффузора.

Схема расположения точек измерения скорости потока воздуха под фильтрами ламинарного шкафа представлена в Приложении 4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 11 из 17 |

10.2.2.Измерение скорости

В каждой ТИ *i* измеряется значение скорости $v\_{i}$ , усредненное по времени в течение не менее чем 10 с.

В каждой ТИ может быть произведено несколько (*k*) измерений в разные моменты времени. Занести результаты измерений в «Протокол контроля скорости потоков воздуха под фильтрами и кратности воздухообмена в ламинарных зонах» (форма протокола представлена в Приложении 5).

10.2.3.Обработка результатов

Скорость воздуха $v\_{ф}$ , проходящего через фильтр (диффузор), определяется как среднее арифметическое от значений скорости воздуха, полученных в каждой ТИ:

$$v\_{ф}=\frac{\sum\_{i=1}^{N\_{ТИ}^{v}}(v\_{i})}{N\_{ТИ}^{v}}, $$

где:

$v\_{ф}$- (среднее) значение скорости воздуха, проходящего через фильтр (диффузор), м/с;

$v\_{i}$- значение скорости воздуха в точке *i*, м/с;

$N\_{ТИ}^{v}$- общее число ТИ скорости воздуха, $N\_{ТИ}^{v}\geq (N\_{ТИ}^{v})^{мин}$ ;

$\sum\_{i=1}^{N\_{ТИ}^{v}}$**-** знак суммирования по индексу *i* от 1 до $N\_{ТИ}^{v}$ .

Занести результаты вычислений в сводную таблицу «Протокола контроля скорости потоков воздуха под фильтрами и кратности воздухообмена в ламинарных зонах» (форма протокола представлена в Приложении 5).

**Расход воздуха** $Q\_{фп} $ , через фильтр (диффузор) с номером *n* определяется из следующего выражения:

$Q\_{фп}=v\_{фп} S\_{фп} 3600$,

где:

$Q\_{фп}$- часовой расход воздуха через фильтр (диффузор) с номером *n*, м³/ч;

$v\_{фп}$- (среднее) значение скорости воздуха, проходящего через фильтр (диффузор) с номером *n*, м/с;

$S\_{фп}$- площадь фильтра (диффузора) с номером *n*, м²;

3600 – число секунд в часе, с/ч.

Занести результаты вычислений в сводную таблицу «Протокола контроля скорости потоков воздуха под фильтрами и кратности воздухообмена в ламинарных зонах участка ГЛС» (форма протокола представлена в Приложении 5).

**Кратность воздухообмена**  $K\_{п}$ в помещении, воздух в которое подается через $N\_{ф}$ фильтров (диффузоров), определяется следующим образом:

$K\_{п}=\frac{Q\_{чп}}{V\_{п}}=\frac{\sum\_{n=1}^{N\_{Ф}}Q\_{ЧП}}{V\_{п}}$,

$$K\_{п}=\frac{\sum\_{n=1}^{N\_{Ф}}Q\_{фп}}{V\_{п}}$$

где:

$V\_{п}$- рабочий объем помещения, м³;

$Q\_{ЧП}=\sum\_{n=1}^{N\_{ф}}Q\_{фп}$ - полный расход воздуха через все $N\_{ф}$ приточных фильтров (диффузоры) в помещении, м³/ч;

$Q\_{фп}$- часовой расход воздуха через фильтр (диффузор) с номером *n*, м³/ч;

$\sum\_{n=1}^{N\_{Ф}}-$знак суммирования по индексу *n* от 1 до $N\_{ф}$ , где:

$N\_{ф}$- количество фильтров (диффузоров) в помещении;

$V\_{п}$- рабочий объем помещения, определяемый согласно выражению:

$V\_{п}=V\_{п}^{\*}-V\_{Об}$,

где:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 12 из 17 |

$V\_{п}^{\*}$- рабочий объем помещения, м³;

$V\_{п}$ - геометрический объем помещения, м³;

$V\_{Об}$- объем оборудования и мебели, расположенного в помещении, м³

Занести результаты вычислений в сводную таблицу «Протокола контроля скорости потоков воздуха под фильтрами и кратности воздухообмена в ламинарных зонах» (форма протокола представлена в Приложении 5 ).

10.2.4. Представление результатов

Представить в сводной таблице «Протокола контроля скорости потоков воздуха под фильтрами и кратности воздухообмена в ламинарных зонах» средние значения скорости воздуха $v\_{фп}$ и расхода воздуха $Q\_{фп}$ для каждого *n*-ого фильтра (диффузора) и значение кратности $К\_{п}$ воздухообмена для чистого помещения (зоны).

Вынести заключение соответствия измеренных и рассчитанных в процессе испытаний параметров по ламинару автоматического розлива, относительно установленным критериям приемлемости. (см. таблица 7 столбцы №7-8).

10.3. Концентрация аэрозольных частиц. (PQ)

10.3.1.Расположение точек измерения (ТИ)

ТИ концентрации аэрозольных частиц должны удовлетворять следующим условиям:

**-** Минимальноечисло $ТИ \left(N\_{ТИ}^{X}\right)^{мин}$ ровно округленному до большего целого числа значению квадратного корня из выражений в квадратных метрах площади чистой зоны $\sqrt{S\_{чз}}$.

- ТИ должны быть расположены равномерно по площади ламинара, могут быть теми же, что и ТИ температуры и/или относительной влажности.

- Одна или несколько ТИ должны быть расположены вблизи критических точек ламинарной зоны.

Места расположения ТИ концентрации аэрозольных частиц представлены в Приложении 4.

10.3.2.Определение объема отдельной пробы для ТИ

Минимальный объем отдельной пробы $V\_{s}$ л в ТИ, определяется следующим образом:

$V\_{s}=\frac{20}{C\_{n,m}}1000$,

где:

$C\_{n,m}$- предел (граница) класса (число частиц в кубическом метре) для наибольшего размера частиц, специфицированных для соответствующего класса;

20 - число частиц, которые могли бы быть сосчитаны, если бы концентрация частиц находилась в пределе указанного класса.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ зоны** | **Класс** | **S пом, м2** | **Кол-во ТИ** | **Min Vпроб, л** | **Кол-во проб/ время отбора/ время задержки** |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

10.3.3.Измерение концентрации аэрозольных частиц

Т.к. процесс реаттестации должен проводиться в условиях наихудшего случая, то планируется, что в момент проведения реаттестационных испытаний в смежном с зонами ламинара, турбулентновентилируемом, помещении (помещении 264) должно находиться максимально допустимое количество персонала.

Персонал, находящийся в «чистых зонах» должен соблюдать требования, изложенные в:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 13 из 17 |

* СОП-ОП-22-007 Подготовка персонала к работе в чистых помещениях (класс A/B);
* СОП-ОП-22-008 Подготовка персонала к работе в чистых помещениях (класс C);
* СОП-ОП-22-009 Подготовка персонала к работе в чистых помещениях (класс D);
* СОП-ВП-22-03 Подготовка чистых помещений (класс B/A, C, D)

Т.К. реаттестация проводится в эксплуатируемом состоянии, то при проведении измерений нет необходимости в установке дополнительного времени задержки перед началом первого измерения.

В зоне 1 ламинара с однонаправленным потоком воздуха необходимо отобрать пробу как минимум в 2-х точках, т.к $\sqrt{S\_{чз}}=\sqrt{}=$

В зоне 2 с неоднонаправленным потоком воздуха будет достаточно отобрать одну пробу т.к $\sqrt{S\_{чз}}=\sqrt{}=$

Для определения концентрации аэрозольных частиц будут выбраны наиболее критичные места зоны с точки зрения генерации аэрозольных частиц.

В зоне ламинара с однонаправленном потоком воздуха (зона А) в точки определения счетной концентрации аэрозольных частиц планируется отобрать 1 пробы не менее 1 м3 (1000 л) воздуха в 2- точках.

В зоне 2 с неоднонаправленным потоком воздуха (зона В) в точки определения счетной концентрации аэрозольных частиц планируется отобрать 1 пробы не менее 1 м3 (1000 л) воздуха однократно.

Измеренные при помощи прибора AeroTrak Portable 8240 значения концентрации частиц в зонах ламинара необходимо заносить в «Протокол определения счетной концентрации аэрозольных частиц» (Форма протокола представлена в Приложении 7).

10.3.4.Обработка результатов

Если в ТИ с номером *i* берется 3 пробы, то средняя концентрации аэрозольных частиц $\left(\overbar{X\_{i}}\right)$ вычисляется по уравнению:

 $\overbar{X\_{i}}=\frac{X\_{i1}+X\_{i2}+…+X\_{ip}}{p}$,

где:

$X\_{1}…X\_{2}$- концентрация аэрозольных частиц в разных пробах в точки i;

p- число проб, отобранных в ТИ с номером *i*.

Вычисление средней концентрации аэрозольных частиц должно быть выполнено для каждой ТИ с номером *i*.

Занести результаты вычислений в «Протокол определения счетной концентрации аэрозольных частиц» (Приложение 7).

Для зоны с однонаправленным потоком воздуха пробы отбираются в 2-х точках, следовательно необходимо вычислить среднюю концентрацию частиц по данным точкам:

$̿=\frac{X\_{1}+X\_{2}+…+X\_{r}}{r}$,

$̿$- средняя концентрация частиц по всем точкам отбора проб.

$\overbar{X\_{i}}$ *-* средняя концентрации аэрозольных частиц в ТИ с номером *i*, частиц/м3

r- число точек, в зоне с однонаправленным потоком воздуха, в которых производился отбор проб воздуха, рассчитанное по формуле $\sqrt{S\_{чз}}$.

Стандартное отклонение средних концентраций частиц по всем точкам отбора проб определяется по формуле:

$S=\sqrt{\frac{(\overbar{X\_{1}}-̿)^{2}+(\overbar{X\_{2}}-̿)^{2}+…+(\overbar{X\_{r}}-̿)^{2}}{(r-1)}}$,

95%-ный верхний доверительный предел, для средней концентрации частиц по всем точкам отбора проб определяется по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 14 из 17 |

 $95\%ВДП=̿+t\_{0,95}\left(\frac{S}{\sqrt{r}}\right)$

$t\_{0,95}$- 95%-й квантиль t-распределения Стьюдента с (r-1) степенями свободы.

$t\_{0,95}$ = 6,3 - для 2-х точек замера.

Критерий приемлемости по концентрации аэрозольных частиц для чистой зоны в оснащенном состоянии указаны в таблице 7.1, столбцы №6; №5:

- Для зоны ламинара с однонаправленным потоком воздуха должно выполняться следующее условие:

 95%ВДП *<* $С\_{доп}$ (для всех размеров частиц)

- Для зоны ламинара с неоднонаправленным потоком воздуха должно выполняться следующее условие:

*<* $С\_{доп}$ (для всех размеров частиц)

$С\_{доп}$ - максимально допустимая концентрация частиц, выбранная из таблицы 7.1

Вынести заключение относительно соответствия измеренных и рассчитанных в процессе испытаний параметров чистого помещения, установленным критериям приемлемости для концентрации аэрозольных частиц в «Протоколе определения счетной концентрации аэрозольных частиц» (Приложении 7).

10.4. Измерение параметров температуры и влажности.

10.4.1.Расположение точек измерения (ТИ)

Каждую зону ламинара следует разделить на секторы равной площади. В каждой зоне должно находиться не менее 2-х точек измерения значений температуры и влажности. Схема расположения точек измерения температуры и влажности представлена в приложении 4.

10.4.2.Измерение температуры и влажности

Контроль выполняется после работы системы вентиляции как минимум в течении 1 часа. Датчик температуры должен располагаться на высоте рабочего места на расстоянии не менее 300мм от потолка, стен и пола чистой зоны.

Время измерения должно быть не менее 5 мин. а запись значений через 1 мин (следовательно необходимо произвести как минимум 5 измерений в каждой точке).

Форма Протокола контроля температуры и влажности в ламинарном шкафу находящийся в помещении 404, 409, 414 представлена в приложении 8.

10.4.3.Обработка результатов

В ТИ с номером *i* измерение значений температуры и влажности проводиться в течении 5 мин, а запись значений через 1 мин, для определения средних значений температуры и влажности в точках $\overbar{T\_{i}}∙\overbar{φ\_{i}}$ ;

$$\overbar{T\_{i}}=\frac{T\_{1}+T\_{2}+…+T\_{5}}{5}$$

$$\overbar{φ\_{i}}=\frac{φ\_{1}+φ\_{2}+…+φ\_{5}}{5}$$

где:

$T\_{1},T\_{2}$- значение температуры во время n-й регистрации температуры в течении 5-ти минутного измерения, оС;

$φ\_{1},φ\_{2}$- значение влажности во время n-й регистрации влажности в течении 5-ти минутного измерения, оС;

*5*- число регистраций значения температуры (влажности) во время 5-ти минутного измерения.

Вычисление среднего значения температуры (влажности) должно быть выполнено для каждой ТИ с номером *i*.

Занести результаты вычислений в «Протокол контроля температуры и влажности в

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 15 из 17 |

ламинарном шкафу находящийся в помещении 404, 409, 414».

Критерий приемлемости по температуре и влажности для чистого помещения (зоны) определен в таблице 7, столбцы №10; №11

- При условии $\overbar{T\_{min}}\leq \overbar{T\_{i}}\leq \overbar{T\_{max}}$ тест считается пройденным.

- При условии $\overbar{φ\_{min}}\leq \overbar{φ\_{i}}\leq \overbar{φ\_{max}}$ тест считается пройденным.

$\overbar{T\_{i}}$*-* среднее значение температуры в ТИ с номером *i*, оС;

$\overbar{φ\_{i}}$*-* среднее значение влажности в ТИ с номером *i*, %;

$\overbar{T\_{max}},\overbar{T\_{min}}$- максимально и минимально допустимое значение температуры (См. таблица 7, столбец №10);

$\overbar{φ\_{max}},\overbar{φ\_{min}}$,- максимально и минимально допустимое значение влажности (См. таблица 7, столбец №11);

Вынести заключение относительно соответствия измеренных и рассчитанных в процессе испытаний параметров чистого помещения, установленным критериям приемлемости для значений температуры и влажности в «Протоколе контроля температуры и влажности в ламинарном шкафу находящийся в помещении 404, 409, 414».

10.5. Микробиологический контроль

10.5.1Расположение точек измерения (ТИ)

Перечень точек для определения предельного значения микробного загрязнения для выполнения работ по реаттестации в функционирующем состоянии (РQ) ламинарного шкафа находящийся в помещении 404, 409, 414 определяется руководителем РГА совместно с рабочей реаттестационной группой с учетом требований ГОСТ Р 52249-2009 и МУК 4.2.734-99 и включает в себя:

- оценку бактериальной контаминации воздуха (КОЕ/м3);

- оценку бактериальной контаминации критических поверхностей, рук и одежды персонала, работающих в чистых зонах;

Точками характеризующий «худший случай » для отбора проб являются:

- зона осуществления деятельности персонала при нормальном рабочем процессе

- зона непосредственного контакта воздуха и поверхностей с емкостями, содержащими

 стерильный продукт

- зона наиболее высокой вероятности контаминации продукта

- труднодоступные зоны для уборки и дезинфекции

- потенциальные источники контаминации

- зона наибольшего риска скопления микроорганизмов при нормальном рабочем процессе (накопление пыли на поверхностях с электростатическими свойствами, более холодных поверхностях; дверные ручки и т.д.)

Перечень точек для определения предельного значения микробного загрязнения для выполнения работ по аттестации в функционирующем состоянии (РQ) ламинарном шкафу находящийся в помещении 404, 409, 414 представлен в Приложении 6 данного протокола.

10.5.2.Процедура проведения микробиологического контроля

Накануне дня проведения микробиологического контроля, нужно подготовить:

необходимое число чашек Петри (далее *чашки*), согласно СОП «Подготовка чашек Петри для контроля микробной загрязненности», с учетом того, что для контроля одной точки используется две питательные среды №1 и №2. В качестве среды №1 используют мясо-пептонный агар (МПА), в качестве среды №2 используют среду Сабуро.

необходимое число пробирок со стеклянными палочками для взятия смывов, согласно СОП-ВП-10-011 Стерилизация в паровом стерилизаторе технологического оборудования, инвентаря, одежды и укупорочных материалов для подготовке к асептической работе».

Для определения величины pH один из двух основных методов: колориметрический и потенциометрический.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 16 из 17 |

Свидетельство об аттестации паравого вакуумного стерилизатора SENON MG-1,2 , используемого для подготовки необходимых для МБ маниторинга материалов (чашек Петри, пробирок и т.д.) представлено в архиве ОАО «»

Паспорта на тест-штаммы:

1.

2.

3.

используемые для контроля ростовых свойств питательных сред, представлены в приложении 10 к данному протоколу.

- На четвёртом этаже главного производственного комплекса в помещениях 404, 409, 414:

С помощью аспиратора №\_\_\_\_\_\_необходимо произвести отбор проб воздуха V1000л (согласно Приложении 6);

- необходимо взять смывы с мест, указанных в таблице Приложения 4, Смывы производят при помощи тампона с поверхности S от 48 до 60 см2

В этот же день сделайте посев смыва на чашки. Чашки поставьте в термальные комнаты (копии свидетельств поверки и приемки регистрирующих дисков, установленных в термальных комнатах № и № представлены в приложении 3.4 к данному протоколу):

Агар Сабуро (72 ч при t +20-25 ˚С);

МПА (48 ч при t +30-35 ˚С)

10.5.3Представление результатов

По истечению срока окончания контроля необходимо просмотреть чашки, оценить результаты и при наличии проростов сделать идентификацию методом окраски по Грамму.

Результаты мониторинга необходимо занести в Протокол микробиологического контроля ламинарного шкафа в помещении 404, 409, 414 (Форма протокола представлена в Приложении 7)

Вынести заключение относительно соответствия предельного значения микробного загрязнения (кол-во КОЕ) в какой либо из зон ламинарного шкафа установленным критериям приемлемости (см. таблица 7.1. столбцы №№7-10) и указать было ли выявлено какое-либо несоблюдение правил поведения в асептических условиях производства (наличие косметики у сотрудников, наличие украшений и т.д.).

11. Порядок представления результатов аттестации.

После проведения процедуры реаттестации, порядок которой описывается в данном протоколе, необходимо сделать выводы относительно соответствия измеренных параметров ламинарного шкафа находящийся в помещении 404, 409, 414 чистых помещений установленным критериям приемлемости в отчете о проведении реаттестации ламинарном шкафу находящийся в помещении 404, 409, 414.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Квалификация эксплуатации (PQ) ламинарный шкаф Labconco | PQ 11-11-11 |
| Страница 17 из 17 |

12. Приложения

12.1. Приложение 1. Схематическое изображение ламинарного шкафа.

12.2. Приложение 2. Схема расположения точек измерения скорости потока воздуха под фильтрами ламинара. Места расположения ТИ концентрации аэрозольных частиц для (OQ) и (PQ) .Точки измерения температуры и влажности.

12.3. Приложение 3. Протокол контроля скорости потоков воздуха под фильтрами и кратности воздухообмена

12.4. Приложение 4. Протокол определения счетной концентрации аэрозольных частиц (OQ)

12.5. Приложение 5. Протокола контроля температуры и влажности в ламинаре.

12.6. Приложение 6. Перечень точек для определения предельного значения микробного загрязнения для выполнения работ по реаттестации в функционирующем состоянии (РQ) ламинара.

12.7. Приложение7. Протокол микробиологического контроля ламинара

12.8. Приложение 8. Протокол контроля целостности и герметичности фильтров.

12.9. Приложение 9. Копии протоколов поверки испытательного оборудования.

12.9.1. Приложение 9.1. Копия поверки термоанеометра Testo 425

12.9.2. Приложение 9.2 Копия поверки термогигрометра Testo 645

12.9.3. Приложение 9.3. Копия поверки счетчика частиц AeroTrak Portable 8240.

12.9.4. Приложение 9.4 Копия паспортов и протоколов контроля ростовых свойств питательных сред.

12.9.5. Приложение 9.5. Копия поверки на аспиратор