

ИНТЕРПРЕТАЦИИ PIC/S ТЕКСТА НОВОЙ ВЕРСИИ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 РУКОВОДСТВА GMP ПО ПРОИЗВОДСТВУ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Pharmaceutical inspection convention, pharmaceutical inspection co-operation scheme
(<http://www.picscheme.org>).

Одним из последних существенных изменений в требованиях GMP, является введение в конце 2008 года новой версии Приложения № 1 «Производство стерильной продукции». Изменения в основном связаны с классификацией и методами контроля чистых помещений, валидацией асептических процессов и завершающими операциями при изготовлении стерильной продукции.

Ниже Вашему вниманию представлена техническая интерпретация PIC/S новых пунктов Приложения 1 к Руководству GMP, вступившему в действие с января 2009 года. Для обеспечения единого подхода при проведении международных фармацевтических инспекций, на заседании Комитета PIC/S в Упсале (ноябрь 2009 г.), представителями регуляторных органов-участников PIC/S была достигнута договоренность о том, что данная техническая интерпретация Приложения 1 к GMP, подготовленная компанией Swissmedic (Швейцария), должна быть единой для ЕС и PIC/S. Документ принят в декабре 2009 года под номером PI 032-1.

Интерпретация PIC/S

1. Классификация чистых помещений / чистых зон

Общая интерпретация: Версия Приложения 1 к GMP очень четко разграничивает классификацию чистых помещений / чистых зон, которая описана в пунктах с 4 по 7, а также мониторинг чистых помещений, который описан в пунктах с 8 по 20.

В пункте 3 определены оснащенное состояние и рабочее состояние, что не ново. Однако следует отметить, что у предприятия должны быть СОПы, определяющие оснащенное и рабочее состояние, причем они могут требоваться для каждого производственного помещения. Эти СОПы должны включать определение установленного и работающего оборудования и число присутствующих операторов.

В целом, требуется проводить классификацию чистых помещений / чистых зон в соответствии с ISO 14644-1, используя соответствующие



пределы по числу частиц, приведенные в таблице в пункте 4 Приложения 1 к GMP. Пробоотборники следует располагать таким образом, чтобы продемонстрировать однородность (воздуха) во всем помещении. Отчет о классификации следует готовить в соответствии с пунктом 4.4. ISO 14644-1 и разделом В.1.4 ISO 14644-3.

С другой стороны, мониторинг не обязательно проводить по ISO 14644-1. Для мониторинга допускается уменьшение числа точек отбора проб и объема проб. Периодичность и пределы следует определять путем формализованного анализа рисков. Периодичность и пределы следует устанавливать для каждого процесса, принимая во внимание результаты квалификации.

• Пункт 4 Приложения 1:

Новая формулировка: Чистые помещения и чистые зоны следует классифицировать в соответствии со стандартом ISO 14644-1. Порядок

подтверждения класса чистоты помещений при квалификации следует четко отличать от мониторинга производственной среды.

Интерпретация:

Подтверждение класса чистых помещений / чистых зон следует проводить на основании требований ISO 14644-1. По сравнению с предыдущей версией, в данном пункте изменено максимальное допустимое число частиц. В частности, для класса А максимальное допустимое число частиц размером 5 мкм/м³ в эксплуатируемом состоянии изменено с 1 до 20. По числу частиц размером 5 мкм класс А соответствует класс ISO 4.8.

В связи с тем, что для класса D не нормированы пределы в эксплуатируемом состоянии, предприятию необходимо устанавливать пределы для эксплуатируемого состояния, основываясь на оценке рисков и накопленных данных, если это возможно.

• Пункт 5 Приложения 1:

Новая формулировка: Для установления класса чистоты, минимальное число точек отбора проб и объем пробы определяются по методологии ISO 14644-1.

Интерпретация:

Минимальное число точек отбора проб, объем пробы и интерпретация результатов определены в ISO 14644-1 (доверительный интервал). См. также положения по резко выделяющимся значениям в приложении В 6.2. к ISO 14644-1.

• Пункт 6 Приложения 1:

Новая формулировка: Учитывая относительно высокий уровень осаждения частиц ≥ 5 мкм в системах удаленного отбора проб с длинными трубками, для установления класса чистоты следует использовать портативные счетчики частиц с короткой трубкой пробоотборника.

Интерпретация:

Данный пункт означает, что старые централизованные счетчики частиц с длинными трубками уже не будут считаться приемлемыми для классификации чистых помещений, поскольку в них оседает слишком много частиц (особенно частиц размером 5 мкм). Поэтому для классификации следует использовать современные портативные счетчики частиц с короткими трубками или без трубок, что более предпочтительно, если это возможно. В сертификате калибровки счетчика частиц необходимо указывать длину и материал трубки (нержавеющая сталь или полимер). Если счетчик частиц калибруется в сторонней лаборатории, систему подсчета частиц следует квалифицировать на месте путем сравнительного измерения с использованием изокинетического датчика. Последствия для мониторинга см. также в пункте 11.

- **Пункт 7 Приложения 1:**

Новая формулировка: Информация по испытаниям для подтверждения соответствия установленного класса чистоты представлена в ISO 14644-2.

Интерпретация:

Данное положение относится к реквалификации чистых помещений. По желанию предприятие может проводить реквалификацию чистых помещений в соответствии с требованиями ISO 14644-2 (включая предлагаемую периодичность). В целом, ожидается, что при реквалификации зон класса А выполняются следующие измерения, проводящиеся при первичной классификации: скорость воздуха, целостность фильтра, перепад давления – 1 раз в 6 месяцев. Другие примеры периодичности:

- класс В: 1 раз в 6 месяцев в оснащенном состоянии, 1 раз в год в эксплуатируемом состоянии;
- другие классы: 1 раз в год с установленным максимальным интервалом.

При использовании на предприятии другого подхода, его необходимо обосновать, основываясь на данных мониторинга.

2. Мониторинг чистых помещений / чистых зон

- **Пункт 8 Приложения 1:**

Новая формулировка: Чистые помещения и чистые зоны необходимо подвергать периодическому мониторингу в рабочем (эксплу-

тируемом) состоянии, выбирая точки контроля на основе формализованной оценки рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений и/или чистых зон.

Интерпретация:

Периодичность, расположение и число точек при мониторинге должно быть основано не на ISO 14644-1, а на формализованной оценке рисков. Следует учитывать данные, полученные при классификации, и данные предшествующего мониторинга. Необходимо охватывать критические точки.

- **Пункт 9 Приложения 1:**

Новая формулировка: В зонах класса А мониторинг частиц необходимо проводить на протяжении всей критической операции, включая сборку (наладку) оборудования. При надлежащем обосновании, исключением могут быть процессы, при которых возможны загрязнения, способные повредить счетчик частиц или представляющие опасность (например, живые микроорганизмы и радиоактивные элементы). Частота мониторинга зоны класса А и объем пробы должны быть такими, чтобы фиксировались все вмешательства, случайные события и любые ухудшения системы, а при превышении уровней тревоги срабатывала сигнализация.

Интерпретация:

В критических зонах с открытым продуктом предполагается непрерывный мониторинг на протяжении всего времени операций. «Непрерывный» означает, что система должна продемонстрировать способность выявить любое возможное появление необычного числа частиц, даже если оно кратковременно. Трубопроводные системы могут не подходить для мониторинга зоны класса А из-за недостаточной быстроты реагирования. Важно, чтобы мониторинг в зоне класса А охватывал сборку (наладку) оборудования, в связи с тем, что на этом этапе значительно влияние оператора. Должна быть СОП, определяющая уровни тревоги (загрязнения) и заранее продуманные корректирующие действия при выявлении неполадок и вмешательств.

- **Пункт 10 Приложения 1:**

Новая формулировка: Рекомендуется, чтобы аналогичная система применялась и для зон класса

В, хотя частота отбора проб может быть уменьшена. Частота мониторинга зоны класса В и объем пробы должны быть такими, чтобы фиксировались изменения уровня загрязненности и любые ухудшения системы, а при превышении уровня тревоги срабатывала сигнализация.

Интерпретация:

Предполагается непрерывный мониторинг (см. определение в интерпретации пункта 9) на протяжении всего времени, когда в зоне В осуществляются операции с не полностью герметизированными контейнерами, например, при работе с частично закупоренными флаконами в передвижном ламинаре перед лиофилизацией. Трубопроводные системы могут не подходить для мониторинга зоны класса В из-за недостаточной быстроты реагирования.

- **Пункт 11 Приложения 1:**

Новая формулировка: Система мониторинга аэрозольных частиц может состоять из независимых счетчиков частиц, образовывать сеть точек отбора проб, последовательно соединенных трубками к одному счетчику частиц или комбинировать оба варианта. Выбранная система должна подходить для контролируемого размера частиц. При использовании систем удаленного отбора проб, длину и радиусы всех изгибов трубок следует продумывать с учетом потерь (оседания) частиц в трубках.

Интерпретация:

В частности, данный пункт отражает опасения, связанные с возможностью осаждения частиц размером 5 мкм в дистанционных системах (например, в s-образно изогнутой трубке длиной 1,5 м может осесть около 30% частиц размером 5 мкм). Предприятие обязано квалифицировать используемый пробоотборник и систему отбора проб для обоих размеров частиц – 0,5 мкм и 5 мкм.

- **Пункт 12 Приложения 1:**

Новая формулировка: Объем пробы при мониторинге может отличаться от объема проб при проведении официального установления класса чистоты.

Интерпретация:

Для отбора проб при мониторинге важна возможность быстрого отбора проб (особенно в критических зонах), возможность увязать изменение числа частиц

с реальным событием и возможностью включить сигнализацию, чтобы сразу же оповестить операторов об экстренной ситуации. Поэтому проба объемом 1 м³ (время на отбор которой часто занимает 30 минут) может оказаться неприемлемой при мониторинге зоны А в ходе работы.

● Пункт 15 Приложения 1:

Новая формулировка: Мониторинг зон класса С и D в рабочем (эксплуатируемом) состоянии следует проводить с учетом принципов управления рисками по качеству. Требования, уровни тревоги / уровни действия будут зависеть от природы выполняемых операций, однако следует обеспечивать соблюдение рекомендованного «периода очистки».

Интерпретация:

Число точек и частоту отбора проб необходимо определять, как минимум, через оценку риска, которая включает идентификацию риска, анализ риска и оценку риска (см. Приложение 20 к GMP). Нет необходимости в непрерывном мониторинге. Однако его следует проводить чаще, чем реквалификацию таких зон.

3. Микробиологический мониторинг

Требования по микробиологическому мониторингу (пункты 18 и 19) не изменились.

Однако важно отметить, что для критических точек отбора проб в зонах класса А, где проводятся асептические операции, при обнаружении любого микроорганизма необходимо проводить тщательное расследование, идентифицировать микроорганизм и рассматривать возможные последствия при выпуске серии.

Следует сделать еще один комментарий о пределах для седиментационных чашек. Эти пределы интерпретируются как предел на седиментационную чашку. Кроме того, такие же пределы применяются для времени отбора пробы менее 4 часов, например, при проведении операций продолжительностью менее 4 часов.

Для мониторинга зоны определенного класса следует использовать все методы, указанные для этого класса в таблице пункта 19. Необходимо обосновать отказ от использования любого из методов.

4. Имитации со средами

Положения по имитациям со средами (пункты 66–71) теперь полностью гармонизированы с руководством FDA по асептическому производству. Это вряд ли приведет к проблемам. Пункт 7 предусматривает необходимость розлива сред в наилучших условиях.

5. Мониторинг обсемененности до стерилизации

● Пункт 80 Приложения 1:

Новая формулировка: Перед стерилизацией необходимо контролировать обсемененность (уровень микробной нагрузки). Следует установить рабочие пределы загрязнения непосредственно перед стерилизацией, зависящие от эффективности используемого метода. Уровень обсемененности следует оценивать для каждой серии продукции, разливаемой в асептических условиях, так и для серий продукции, подвергающихся финишной стерилизации. Если для препаратов, подвергающихся финишной стерилизации установлены более жесткие параметры стерилизации, может допускаться мониторинг обсемененности с подходящей запланированной пе-

Международная Конференция

«Обеспечение качества лекарственных средств» 2010

● Дата проведения конференции:

14-18 июня 2010 года

● Место проведения конференции:

Украина, Крым, г. Судак

● Россия, г. Москва:

Тел. +7(495) 227-23-60

Украина, г. Киев:

Тел. + 38 (044) 228-27-64

www.pharm-quality.org

● Организатор конференции:

Международная Фармацевтическая Ассоциация
Уполномоченных Лиц

● Цель проведения конференции:

Собрать вместе специалистов из разных стран, связанных с обеспечением качества для обмена опытом, повышения профессионального мастерства и обсуждения сложившихся проблем

● Ключевые темы:

- Презентация проектов Международной Фармацевтической Ассоциации Уполномоченных Лиц
- Славянский кодекс Уполномоченных Лиц
- Европейский и отечественный опыт обеспечения качества лекарственных средств

● Докладчики:

- Уполномоченные Лица фармацевтических предприятий
- Представители регуляторных органов России, Украины
- Международные эксперты



Генеральный
спонсор конференции:
Международная группа компаний
«VIALEK»

риодичностью. При выпуске серии по параметрам, оценку уровня обсемененности необходимо проводить для каждой серии и считать ее точкой межоперационного контроля. В уместных случаях необходимо отслеживать уровень эндотоксинов. Все растворы, в особенности инфузионные растворы в крупной фасовке, необходимо пропускать через фильтр, задерживающий микроорганизмы, по возможности непосредственно перед розливом.

Интерпретация:

Общее: Как минимум, обсемененность препарата необходимо оценивать перед последним этапом стерилизации. Критерии приемлемости по обсемененности должны основываться на этапе стерилизации, и необходимо соблюдать уровень обеспечения стерильности равный 10^{-6} . Результаты оценки уровня обсемененности должны быть известны до выпуска серии (если для финишной стерилизации не используется избыточный цикл). Это говорит о целесообразности использования быстрых микро-методов.

Для принятия решения о целесообразности проведения теста на эндотоксины необходимо провести оценку рисков. По необходимости, эндотоксины также следует определять в последних розлитых единицах продукта.

Асептические операции: При стерилизующей фильтрации, на этапе определения критериев приемлемости по обсемененности перед фильтрацией, необходимо провести исследования эффективности фильтра. Это означает, что если используются два последовательных этапа фильтрации, пробу продукта нужно отбирать перед последним этапом фильтрации, если это технически возможно, например, при первой фильтрации в накопительную емкость и второй фильтрации непосредственно перед розливом. Однако если используется избыточная система двойной фильтрации (второй фильтр используется для надежности, если первый фильтр откажет, т.е. необходимый «уровень обеспечения стерильности» все равно будет достигнут), то пробу следует отбирать перед этими фильтрами, чтобы исключить отрицательное влияние на этап фильтрации. Возможность отбора проб перед первым фильтром необходимо обосновать.

Кроме того, для контроля процесса полезны знания и выявление тенденций обсемененности перед этапом, направленным на снижение микробной обсемененности.

Финишная стерилизация: При финишной стерилизации необходимо учитывать величину F_0 . В качестве пробы необходимо отбирать наполненные контейнеры перед стерилизацией. При использовании более жестких режимов стерилизации продуктов, подвергающихся финишной стерилизации, предприятие должно обосновать выбранную периодичность оценки микробной обсемененности.

6. Положения по условиям окружающей среды для операций с асептично наполненными флаконами после их выхода из асептической зоны, до окончательной герметизации

Общая интерпретация:

Данные положения распространяются не только на флаконы с лиофилизированной продукцией, но и на все асептично наполненные флаконы. Если обжим колпачками проводится как «чистый процесс» (см. пункт 120), эти положения определяют требования к среде, окружающей флаконы с момента выхода их асептической зоны до окончания обжима колпачка на укупоренном пробкой флаконе. В передаточные тоннели, соединяющие асептическую зону с обжимающей машиной для жидких и порошковых продуктов, в зону транспортировки флаконов с лиофилизатом из лиофильной сушилки на обжимающую машину, а также к самой обжимающей машине должен подаваться воздух, соответствующий классу чистоты А.

Чистое помещение, в котором установлена обжимающая машина, должно быть не ниже класса чистоты D. Предприятие должно обосновать подход к выбору класса помещения.

Важно отметить, что для исключения загрязнения продукта на этом этапе важны не один, а несколько факторов, таких как совместимость флакона и пробки, тщательно отвалированные системы обнаружения неправильной установки или отсутствия пробок, ограниченный доступ операторов, хорошее обучение операторов, продуманные процедуры ручного вмешательства, а также контроль их исполнения и адекватные условия окружающей среды.

• **Пункт 116 Приложения 1:**

Новая формулировка: Частично укупоренные флаконы с лиофилизированной продукцией постоянно должны находиться в условиях класса А до полного закрытия пробками.

Интерпретация:

Данный пункт вряд ли представляет проблему, он практически идентичен положениям пункта 12 предыдущей версии Приложения 1.

• **Пункт 118 Приложения 1:**

Новая формулировка: Для флаконов, наполняемых в асептических условиях, первичная упаковка (система контейнер-крышка) не считается полностью целостной, до тех пор, пока укупоренный флакон не будет обжат (закатан) алюминевым колпачком.

Интерпретация:

Данную формулировку необходимо использовать в качестве определения. Она не означает, что продукт считается открытым до обжима колпачком, и поэтому отсутствует требование по соблюдению асептических условий вплоть до обжима колпачками. Однако более подробно конкретные требования изложены в пункте 120.

• **Пункт 120 Приложения 1:**

Новая формулировка: Обжим крышек флаконов колпачками можно проводить как часть асептического процесса с использованием простерилизованных колпачков, или же в качестве «чистого процесса» за пределами асептической зоны. Если принят второй подход, флаконы должны быть защищены условиями класса А до момента их выхода из асептической зоны, после чего флаконы, закрытые пробками, должны быть защищены подачей воздуха класса А, пока они не будут обжаты колпачками.

Интерпретация:

Для лиофилизированных продуктов: перемещение продукта из разливочной машины в лиофильную сушилку необходимо осуществлять в условиях класса А (например, в передвижном ламинаре) в окружающем классе В. Передачу на обжимающую (закаточную) машину необходимо выполнять при подаче воздуха, соответствующего классу А.

Для жидких продуктов и порошков: перемещение из асептической зоны на обжимающую машину следует осуществлять при подаче воздуха класса А.

Для всех продуктов: обжимку флаконов колпачками необходимо проводить при подаче воздуха класса А. Стерилизация колпачков обязательна только при проведении обжима колпачками непосредственно в асептической зоне.

Подача воздуха, соответствующего классу А, интерпретируется следующим образом:

Требования к квалификации:

Квалификация проводится только в оснащённом состоянии:

- Для обжимающей машины оснащённое состояние достигается, когда включена подача воздуха, включена обжимающая машина (подача флаконов и колпачков считается не обязательной), и отсутствует вмешательство операторов.
- Для передаточного (конвейерного) тоннеля для жидких продуктов оснащённое состояние достигается, когда включена подача воздуха, включен конвейер, и отсутствует вмешательство операторов.
- Следует замерять механические частицы, число которых должно соответствовать требованиям к классу А. Датчик (зонд) должен располагаться под фильтром.
- Необходимо проводить «дымо-

вой тест». Однонаправленный поток не обязателен, однако следует продемонстрировать эффективность защиты флаконов.

- Должны быть установлены и обоснованы пределы скорости воздуха.

Требования к мониторингу:

- Предприятие должно установить требования к мониторингу механических частиц и микробиологического загрязнения по результатам проведенной оценки рисков.

• Пункт 121 Приложения 1:

Новая формулировка: Флаконы без пробок или с неправильно установленными пробками должны отбраковываться (удаляться) до обжима колпачками. Если при обжиме требуется вмешательство оператора, необходимо предусмотреть достаточные меры для предотвращения прямого контакта с флаконами и минимизации микробиологического загрязнения.

Интерпретация:

Необходимо иметь систему, способную с высокой долей вероятности выявлять флаконы без пробок или с неправильно установленными пробками до их обжима колпачками. Такие флаконы следует отбраковывать до обжима

колпачками. Для тщательно отвалированных систем допускается физическая отбраковка флаконов после прохождения узла обжима, хотя предпочтительней их физическая отбраковка до обжима. Чем совершеннее контроль правильности установки пробок и демонстрация целостности, тем меньше требований предъявляется к окружающей среде (например, класс D вместо класса C).

При ручном вмешательстве, необходимо иметь процедуры, описывающие необходимые действия и направленные на предотвращение загрязнений. Это относится и к операциям с транспортировочным тоннелем для жидких продуктов.

• Пункт 122 Приложения 1:

Новая формулировка: Для обеспечения необходимых условий и сведения к минимуму прямого вмешательства человека в операции обжима колпачками, могут быть полезны барьеры с ограничивающим доступом и изоляторы.

Интерпретация:

Использование систем RABS или изоляторов не является прямым требованием; влияние человека также может уменьшаться другими способами.

ФИЛЬТР

закрытое акционерное общество



Фильтры и фильтрационные установки для очистки жидкостей.



Фильтрационные ячейки с возможностью установки (замены) фильтра внутри чистого производственного помещения.



Фильтры очистки воздуха высокой (HEPA) и сверхвысокой (ULPA) эффективности для чистых производственных помещений. Фильтры грубой и тонкой очистки воздуха.



Фильтровентиляционные модули (ФВМ) производительностью от 600 до 2500 куб.м/час



Подвесной модульный потолок (на основе несущего алюминиевого профиля) для чистых производственных помещений.