

WHO/VSQ/97.02
Оригинал: английский
Распространение: общее

Руководство ВОЗ по требованиям GMP – надлежащей практике организации производства

Часть 2. Валидация

**ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ ПОДГОТОВКИ
КАДРОВ**

**ДЕПАРТАМЕНТ ВАКЦИН И ДРУГИХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

*Всемирная организация здравоохранения
Женева*

Руководство ВОЗ по требованиям GMP – надлежащей практике организации производства

Часть 2. Валидация

**ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ ПОДГОТОВКИ
КАДРОВ**

**ДЕПАРТАМЕНТ ВАКЦИН И ДРУГИХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

*Всемирная организация здравоохранения
Женева
1999 г.*

**Департамент вакцин и биологических препаратов выражает
благодарность донорам, чья бескорыстная финансовая помощь
способствовала публикации этого документа.**

Руководство ВОЗ по надлежащей практике организации производства (требованиям GMP)
Часть 1. Стандартный порядок действий и производственный регламент
Часть 2. Валидация

*Код для размещения заказов:
Часть 1: WHO/VSQ/97.01
Часть 2: WHO/VSQ/97.02*

Этот документ был подготовлен
Отделом по поставкам и качеству вакцин
предшествующей Глобальной программы по вакцинам и иммунизации

В настоящее время эти материалы являются составной частью документации в ведении
Бригады по обеспечению доступности технологий
Департамента вакцин и биологических препаратов

*Первое издание вышло в январе 1997 г.
Стереотипное издание вышло в июне 1999 г.*

Этот документ имеется в сети Интернет по адресу:
<http://www.who.int/gpv-documents/>

Экземпляры документа можно заказать через:
World Health Organization
Department of Vaccines and Other Biologicals
Document Centre
CH-1211 Geneva 27, Switzerland
• *Факс:* + 22 791 4193/4192 • *Эл. почта:* vaccines@who.ch •

© Всемирная организация здравоохранения, 1999 г.

Этот документ не является официальной публикацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), но Организация оставляет за собой все права, связанные с настоящим документом. Тем не менее, документ можно свободно рецензировать, реферировать, воспроизводить и переводить, как частично, так и полностью, но не для продажи или иного его использования в коммерческих целях.

Всю ответственность за любые взгляды, выраженные конкретными авторами в данном документе, несут сами авторы.

Содержание

<i>Сокращения</i>	
1. Введение и цель выпуска Руководства	
2. Надлежащая практика организации производства (GMP)	
3. Валидация	
4. Протоколы	
5. Основной план мероприятий по валидации	
6. Контроль за внесением изменений	
7. Производственные системы и оборудование	
7.1 Монтажная квалификация (IQ)	
7.2 Операционная квалификация (OQ)	
7.3 Эксплуатационная квалификация (PQ)	
8. Формат протокола по монтажной квалификации	
9. Формат протокола по операционной квалификации	
10. Формат протокола по эксплуатационной квалификации	
11. Производственные системы и оборудование: конкретные примеры протоколов по IQ, OQ и PQ	
11.1 Производственная система: IQ, OQ и PQ по отоплению, вентиляции и кондиционированию воздуха (HVAC)	
11.2 Крупное оборудование: IQ, OQ и PQ по автоклаву	
11.3 Мелкое оборудование: IQ и OQ по рН-метру	
11.4 Типичные требования по существу, предъявляемые к другому технологическому оборудованию/другим производственным системам	
12. Валидация технологического процесса	
13. Формат протокола по валидации технологического процесса	
14. Типичные требования по существу, предъявляемые к валидации технологического процесса	
15. Валидация аналитических испытаний	
16. Формат протокола по валидации аналитических испытаний	

17. Валидационные данные других типов	
17.1	Параллельная валидация
17.2	Ретроспективная валидация
17.3	Валидация, проводимая в условиях лаборатории и в экспериментальном порядке
Приложение 1:	Перечень требований к оформлению документов
Приложение 2:	Список документов по валидации, принятых тремя фирмами-изготовителями вакцин
Приложение 3:	Библиографический перечень научных статей и публикаций
Приложение 4:	Глоссарий
Приложение 5:	Варианты валидационных протоколов, предоставленных одной из фирм-изготовителей вакцин

Сокращения

EP:	Европейская фармакопея
GMP:	Надлежащая практика организации производства
PP:	Производственный регламент
QA:	Обеспечение качества
QC:	Контроль качества
QO:	Мероприятия по управлению качеством
СПД:	Стандартный порядок действий
TRS:	Серия технических докладов (публикация Всемирной организации здравоохранения)
USP:	Американская фармакопея
ВОЗ:	Всемирная организация здравоохранения

1. Введение и цель выпуска Руководства

Цель создания этого справочного документа заключается в том, чтобы оказать помощь фирмам-изготовителям вакцин в проведении подготовительных мероприятий и осуществлении валидационных испытаний, необходимых для выполнения рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) требований надлежащей практики организации производства (GMP). В ходе подготовки данного Руководства к изданию использовались материалы публикаций ВОЗ по правилам GMP, другие своды Правил/Методических рекомендаций по GMP и многие издания, в которых рассматривается концепция и процесс валидации на предприятиях фармацевтической промышленности. Библиографический перечень этих материалов дается в Приложении 3. Во главу угла настоящего Руководства поставлены предъявляемые к валидации требования ВОЗ.

В Руководстве дан обзор типов валидации и обозначен объем продиктованных GMP мер по обеспечению валидации; рассмотрены вопросы подготовки основного плана мероприятий по валидации; представлены форматы протоколов аттестации технологического оборудования и производственных систем, а также форматы протоколов валидации технологического процесса и результатов аналитических испытаний; и приведены примеры типичных требований к проведению различных валидационных испытаний. Аспекты валидации автоматизированных систем не включены в данное Руководство по валидации.

Наряду с изложением упомянутых примеров из производственной деятельности фирмы-изготовителя, принимавшие участие в создании этого Руководства, дали список наименований одобренных ими документов по валидации, причем одна из фирм предоставила несколько фактических документов, которые могли бы служить образцами для использования. Эти списки и конкретные примеры призваны оказать содействие другим фирмам-изготовителям в разработке полного набора документов по валидации, а также в формировании массива информации о показателях продуктивности и базы учетных данных. Фирмы-изготовители могут воспользоваться этими материалами в качестве справочных при создании или пересмотре своих протоколов валидации. Кроме того, документы такого рода можно использовать при оценке связанных с IQ и OQ форм обслуживания, которые предлагаются поставщиками нового оборудования.

Данное Руководство по валидации является Частью 2 двухтомника, в Части 1 которого рассматриваются методические рекомендации по стандартному порядку действий и производственному регламенту.

2. Надлежащая практика организации производства (GMP)

Согласно определению, предложенному ВОЗ, под надлежащей практикой (организации) производства (GMP) подразумевается «тот объем мероприятий по обеспечению качества продукции, благодаря которому достигаются соответствующая организация производства и стандарты определенного качества с учетом предполагаемого характера использования этих препаратов и требований, оговоренных в выданном разрешении на торговые операции с такой продукцией». Правила GMP касаются всех аспектов процесса производства, включая следующее: заданный производственный процесс; важнейшие валидированные технологические этапы; отвечающие установленным требованиям производственные и складские помещения и транспортные средства; квалифицированный и профессионально подготовленный производственный персонал и персонал, занимающийся контролем качества; адекватные лабораторные службы; утвержденные письменные процедуры и инструкции; формуляры, фиксирующие все этапы выполнения установленных процедур; полную возможность контроля изготовления продукции с помощью протоколов сопровождения партии препарата и журналов учета распределения готовой продукции; и системы отзыва препаратов и рассмотрения жалоб.

Руководящий принцип GMP состоит в том, что качество закладывается в процесс изготовления продукции, а не только проходит проверку в готовом продукте. Поэтому, создаются гарантии того, что препарат не только соответствует конечным техническим условиям, но и того, что он изготавливается в соответствии с тем же порядком действий и при тех же условиях всякий раз, когда осуществляется его выпуск. Существует немало способов контроля данного процесса, тем более что валидация составляет именно тот раздел правил GMP, благодаря которому обеспечивается контроль как за состоянием технологических систем, оборудования и процессов, так и за порядком проведения испытаний, что позволяет выпускать неизменно качественную продукцию.

3. Валидация

Процесс валидации предполагает создание документально оформленной доказательной базы, которая с высокой степенью убедительности подтверждает, что тот или иной запланированный процесс будет неуклонно способствовать достижению намеченных конкретных результатов. Валидация проводится по результатам аналитических испытаний, параметрам эксплуатации оборудования и технологических систем, например, подачи воздуха, воды и пара, а также по характеристикам таких процессов, как производство, санитарная очистка, стерилизация, стерильный розлив, лиофилизация и т.д. В частности, предстоит рассмотреть вопросы валидации отдельно по лиофилизатору как единице оборудования и по процессу лиофилизации; по мойке стеклянной посуды и уборке производственных участков; по стерилизации и анализу на стерильность. Каждый этап изготовления лекарственного препарата должен служить убедительным доказательством того, что процесс его выпуска проходит в соответствии с намеченным курсом действий. Валидационные испытания позволяют проверить функционирование тестируемой системы в предполагаемых экстремальных условиях ее эксплуатации с тем, чтобы убедиться в сохранении управляемости этой системы. Предполагается, что при успешной валидации системы или процесса последние остаются под контролем, если ни в систему, ни в процесс не вносятся каких-либо изменений. В том случае, если предпринимаются изменения, или возникают проблемы, или происходит замена оборудования или его перенос в другое место, то валидацию проводят повторно. Важнейшее оборудование и процессы проходят повторную валидацию в плановом порядке с определенной периодичностью, чтобы была очевидна дальнейшая управляемость процесса.

В правильности функционирования систем / технологических процессов / работы оборудования / результатов тестирования можно убедиться путем проведения перспективных, параллельных или ретроспективных исследований. Суть перспективной валидации заключается в обеспечении сбора данных по заранее спланированному протоколу. Такой метод является наиболее контролируемым и лежит в основе принципов валидации, о которых говорится в данном Руководстве.

4. Протоколы

Протокол представляет собой набор оформленных в письменном виде инструкций, которые, с точки зрения содержания, являются более подробными по сравнению со стандартным порядком действий (СПД). В различных вариантах СПД детально изложены письменные инструкции по ведению технологических операций, обычно сопутствующих процессу выполнения тех или иных работ в связи с производством фармацевтических препаратов. В протоколе дается подробное описание всеобъемлющего планового исследования, целью которого является изучение устойчивости функционирования новой системы/оборудования, нового порядка действий или приемлемости нового технологического процесса до внедрения последнего в практику. В протоколы принято включать важнейшую исходную информацию, пояснять целесообразность и цель проведения исследования, представлять полное описание последовательности порядка необходимых действий, устанавливать измеряемые параметры, излагать процедуру анализа результатов и давать заранее установленные критерии приемлемости/приёмочного контроля, на основании которых делаются выводы. Валидационные испытания, анализ на стабильность и клинические испытания представляют собой конкретные примеры формализованных протоколов для фирм-изготовителей фармацевтических препаратов. Валидационные протоколы имеют большое значение для сбора документально подтвержденных фактических данных, которые демонстрируют полное соответствие параметров функционирования единицы оборудования, системы, технологического процесса или метода установленным требованиям.

5. Основной план мероприятий по валидации

Основной план мероприятий по валидации представляет собой документ, затрагивающий производственную деятельность всего предприятия и уточняющий сроки валидации и перечни оборудования, систем, методов и технологических процессов, которые подлежат валидации. В плане мероприятий должен быть представлен формат составления того или иного документа по валидации (в частности, по валидации оборудования и систем с точки зрения монтажной квалификации, операционной квалификации и эксплуатационной квалификации; по валидации технологического процесса; по валидации результатов аналитических испытаний), а также уточнен тот объем информации, который следует отразить в каждом документе. Что касается отдельных единиц оборудования, то целесообразна лишь валидация соответствия требованиям качества монтажных работ и производственных мощностей, тогда как на основании результатов различных аналитических испытаний необходимо уточнить только некоторые эксплуатационные характеристики, т.е. все аспекты, которые должны быть освещены в основном протоколе наряду с некоторыми принципами того, как выбрать сертификационные испытания по каждой из характеристик, и кто будет принимать решения о валидации в тех или иных случаях.

Кроме того, в основном плане мероприятий по валидации также должны быть указаны причины и сроки повторной валидации, которая проводится в следующих случаях: после внесения изменений в технологическое оборудование или системы или вследствие перемещения последних на другой производственный участок; после внесения изменений в технологические процессы или оборудование, которые предназначены для окончательной переработки в полуфабрикат; или в результате пересмотра методов проведения испытаний или модификации конструкции испытательного оборудования.

В случае внедрения нового технологического процесса или системы может понадобиться квалификация проектной документации (DQ). Методические рекомендации для таких случаев должны быть включены в Основной план мероприятий по валидации. Необходимость в проведении квалификации проекта может возникнуть при планировании и подборе технологического оборудования или систем с тем, чтобы гарантировать адекватность параметров производительности отобранных компонентов их проектной мощности и должным образом дополнять эксплуатационные качества или функционирование других единиц оборудования или технологической операции. Например: i) система водоснабжения должна обеспечивать подачу достаточного объема воды определенного качества, удовлетворяя нужды предприятия, связанные с производством продукции и проведением испытаний, и являясь источником получения пара или подпитывая другую систему для получения воды более высокого качества; ii) парогенератор должен обеспечивать достаточное количество пара требуемого качества, чтобы полностью удовлетворять потребности в автоклавировании и производственные нужды в санитарной очистке путем стерилизации на месте (SIP); или iii) вокруг оборудования, предназначенного для конкретной технологической операции, должно быть достаточно свободного места, чтобы оборудование было доступным для уборки и технического обслуживания.

В Основном плане мероприятий по валидации должна быть изложена последовательность проведения валидации на каждом производственном участке. К примеру, система водоснабжения должна пройти валидацию до того, как такую же процедуру пройдет единица оборудования, подключенная к этой же системе водоснабжения. Квалификационные испытания категории IQ, OQ и PQ должны проходить в определенной последовательности, причем в Основном плане мероприятий по валидации должны быть оговорены конкретные меры на случай каких-либо отклонений от перечисленных испытаний и сроки, по истечению которых допускается очередная валидация.

6. Контроль за внесением изменений

Те или иные квалификационные/валидационные испытания предназначены для проверки определенных параметров и измерения конкретных результатов. Любые модификации оборудования, систем, технологических процессов или порядка действий могут обусловить изменения параметров или повлиять на ожидаемые результаты. Поэтому, какие бы то ни было изменения в период после завершения начальной валидации должны осуществляться под контролем. «Контроль за внесением изменений» должен носить формализованный характер и проводиться в соответствии с заранее установленной процедурой, которая подробно изложена в документе по обеспечению качества (например, в СПД по QA или в Основном плане мероприятий по валидации). Контроль за внесением изменений предполагает проведение таких мероприятий, как планирование изменений и подготовку соответствующего предложения наряду с обоснованием целесообразности изменений и прогнозированием ожидаемых последствий в отношении функционирования, эксплуатации оборудования или его производительности. Данное предложение должно быть оформлено структурным подразделением, инициирующим внесение изменений, а также проверено и одобрено Отделом QA, исполнительным руководством и другими соответствующими подразделениями (бригадой специалистов по контролю за внесением изменений). Следует также принимать во внимание не только влияние изменений на конкретную систему/технологический процесс, о котором идет речь, но и на более масштабные их последствия для состояния других производственных систем и процессов на уровне предприятия. В зависимости от глубины изменений, возможно, потребуется проведение повторной валидации данной системы/технологического процесса или других систем. В обход официального процесса обзора и утверждения не допускается внедрение каких-либо изменений в действующее оборудование / производственные системы / методы испытаний / технологические процессы, которые прошли валидацию и процедуру согласования.

7. Производственные системы и оборудование

Валидационные протоколы по оборудованию и производственным системам, как правило, подразделяются на три составные части, а именно на монтажную квалификацию (IQ), операционную квалификацию (OQ) и эксплуатационную квалификацию (PQ). Что касается производственных систем и оборудования, то эксплуатационная квалификация нередко отождествляется с понятием «валидация». В зависимости от характера функционирования и эксплуатации некоторых типов оборудования требуется проведение только IQ/OQ. Если же речь идет об оборудовании, правильность работы которого определяется по отдельно взятому параметру его функционирования и которое подлежит регулярному контролю и/или калибровке (например, рН-метр, термостат, центрифуга, морозильник), то проводится монтажная и операционная квалификация. Такие производственные системы, как подача воздуха, воды и пара, равно как и основное оборудование, задействованное в обеспечении важнейших вспомогательных процессов, в частности стерилизации (автоклав, печь), апирогенизации (термошкаф или туннельная печь) или лиофилизации, – подлежат монтажной, операционной и эксплуатационной квалификации.

В таблице, приведенной ниже, даны перечни наиболее распространенных типов производственных систем и оборудования, которые должны проходить эксплуатационную квалификацию.

<u>Производственные системы</u>	<u>Оборудование</u>
Подача воздуха (HVAC)	Автоклав
Очищенный пар	Термошкаф или туннельная печь
Неочищенный пар	для апирогенизации
Очищенная вода	Ллиофилизатор
Вода для инъекций (ВДИ)	Непрерывно-поточная центрифуга
Централизованный вакуум	

В любом протоколе по IQ, OQ и PQ дается описание конкретного порядка действий, уточняется объем регистрируемой информации, перечислены критерии приемочного контроля, а также приводится перечень материалов, оборудования и документов, которые необходимы для проведения валидации.

7.1 Монтажная квалификация (IQ)

Этот документ следует оформлять для наиболее важного технологического оборудования и производственных систем предприятия, например, для системы HVAC, автоклава или рН-метра. В документе по IQ должна быть представлена исчерпывающая информация по идентификации оборудования и систем, их местонахождению, изложены требования к инженерным сетям и коммуникациям и все правила по технике безопасности эксплуатации оборудования.

В протоколе IQ по каждой единице оборудования или системе должна быть приведена следующая информация: наименование, описание, модель и идентификационные номера, местонахождение, требования к инженерным сетям и коммуникациям, схемы

соединений и подводок и любые правила по технике безопасности эксплуатации системы/оборудования, которые должны быть документально оформлены. В этом документе должно быть отмечено, что конкретная позиция соответствует требованиям к поставляемой продукции, а также подтверждено наличие полного комплекта рабочих чертежей, руководств, перечня запчастей, адреса и номера телефона продавца, другой соответствующей документации.

7.2 Операционная квалификация (OQ)

В этом документе приведена информация в подтверждение того, что работа всех компонентов системы или оборудования соответствует установленным требованиям. Для констатации этого факта требуется тестирование всех управляющих устройств в нормальном режиме эксплуатации, всех точек установки датчиков срабатывания сигнала тревоги, всех переключателей и дисплеев, интерактивных управляющих и любых других индикаторных устройств, отображающих режим работы и функции. В документе по OQ должен быть перечень вариантов СПД (или указаны ссылки на конкретные руководства) по эксплуатации, техническому обслуживанию и калибровке; информация по профессиональному обучению операторов; и инструкции по проведению любых статических или динамических испытаний в целях проверки надлежащей работы оборудования в нормальном режиме эксплуатации. По всем технологическим операциям должны быть определены технические условия и критерии приемочного контроля. Документ по OQ должен включать информацию о калибровке оборудования или систем, о мероприятиях, которые проводятся в предпусковой период, о стандартных процедурах и критериях их приемочного контроля.

7.3 Эксплуатационная квалификация (PQ)

Эта часть мероприятий по валидации производственных систем и технологического оборудования проводится после завершения, контроля и утверждения работ в связи с проведением монтажной и операционной квалификации.

В документе по PQ дано описание процедуры или порядка действий в целях наглядного подтверждения того, что та или иная производственная система или оборудование работает устойчиво и отвечает необходимым техническим требованиям не только в нормальном режиме эксплуатации, но и при переходе состояния системы/оборудования в разряд «наихудший случай», когда это применимо. В документе по PQ следует приводить информацию об обязательных предварительных процедурах, детальные сведения о необходимом(ых) испытании(ях) для определения рабочих характеристик, а также о критериях приемочного контроля по каждому типу проверки. В соответствии с требованиями PQ другое вспомогательное оборудование, используемое в процессе квалификационных испытаний, должно пройти валидацию (например, до того, как валидировать работу автоклава, этой процедуре подлежит система подачи пара).

8. Формат протокола по монтажной квалификации

На примере нижеприведенного формата изложены требования к оформлению протокола по монтажной квалификации технологического оборудования и производственных систем. В эту стандартную форму заносится информация, необходимая для составления СПД под названием «Как провести монтажную квалификацию».

Наименование предприятия: _____ стр. __ из __
Валидационный протокол №: _____ Монтажная квалификация
Название: _____ _____
Протокол составлен (кем): _____
Утверждено Отделом (кем): _____ Дата: _____
Утверждено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____
Цель Удостовериться в том, что смонтированная производственная система/технологическое оборудование соответствует требованиям, предъявляемым к поставляемой продукции, и технической документации фирмы-изготовителя, а также привести документальное подтверждение того, что установленное оборудование отвечает техническим условиям.
Предназначение Подлежит проведению при монтаже оборудования, а также в случаях его доработки или переноса на другой производственный участок.
Обязанности Лицо, осуществляющее надзор за выполнением монтажных работ, проводит сертификационные испытания и фиксирует получаемую информацию. Ответственный инженер сверяет рабочую документацию и составляет Акт. Отдел обеспечения качества проверяет правильность составления и утверждает Протокол и Акт об IQ.

Валидационный протокол: _____ Монтажная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Производственная система/оборудование: _____ Шифр № _____

a Описание монтируемой производственной системы/оборудования: общее описание ее/его предназначения и основных компонентов.

b Перечень основных компонентов

1	_____	Шифр № _____
2	_____	Шифр № _____
3	_____	Шифр № _____
4	_____	Шифр № _____
5	_____	Шифр № _____
6	_____	Шифр № _____

c Описание необходимых вспомогательных сетей и коммуникаций (трубопроводов, стыковочных узлов, системы водоснабжения).

1	_____	Шифр № _____
2	_____	Шифр № _____
3	_____	Шифр № _____
4	_____	Шифр № _____

Порядок действий

Составить контрольный перечень всех компонентов и узлов, в том числе запасных частей, на основании заказа на поставку и технических условий фирм-изготовителей.

Зафиксировать информацию о каждом узле, компоненте, вспомогательном оборудовании, оборудовании для технического обслуживания и ремонта и сопоставить эти сведения с описанием технических условий фирм-изготовителей.

Зафиксировать любые отклонения параметров функционирования производственной системы/технологического оборудования.

Составить Донесение об отклонении параметров, включая обоснование приемки оборудования и описание того, как такие отклонения повлияли на его работу.

Подготовить Акт о монтажной квалификации, в котором должно быть отражено следующее: дата начала контрольного исследования; дата его завершения; проведенные наблюдения; выявленные проблемы; полнота собранной информации; резюме Донесения об отклонении параметров; результаты всех проведенных испытаний; выборочные данные, если это применимо; местонахождение исходных данных; другая информация, имеющая прямое отношение к контрольному исследованию; и выводы относительно правильности выполнения монтажных работ.

Представить Акт в Отдел QA на проверку и утверждение.

Валидационный протокол: _____ Монтажная квалификация стр. __ из __
 Название: _____ Наименование предприятия: _____

Контрольный перечень по компоненту № _____ Наименование: _____ Шифр № _____

Предназначение компонента: _____

		Требуется/ заказано	Фактически	Отклонение параметров
1	Модель/заводской номер			
2	Технические условия			
3	Руководство/буклет			
4	Рабочие чертежи			
5	Монтажная схема/ кабельная разводка			
6	Энергоснабжение, плавкие предохранители			
7	СПД по эксплуатации СПД по техническому обслуживанию и ремонту СПД по калибровке (или на основании руководства)			
8	Управляющие устройства на входе/выходе			
9	Требования к условиям внешней среды			
10	Испытательная аппаратура или контрольно- измерительные приборы			
11	Инженерные сети и коммуникации			
12	Перечень запчастей, номера деталей и поставщик			
13	Прочее			

(2-01)

Исполнено (кем): _____ Дата: _____

Отклонение параметров: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Монтажная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Донесение об отклонении параметров

Отклонение(я) параметра(ов):

Обоснование приемки оборудования:

Влияние на режим работы оборудования:

Донесение составлено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Монтажная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Акт о монтажной квалификации

Результаты:

Выводы:

Акт составлен (кем): _____ Дата: _____

Одобрено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____

9. Формат протокола по операционной квалификации

На примере нижеприведенного формата изложены требования к оформлению Протокола по операционной квалификации технологического оборудования и производственных систем. В этой стандартной форме представлена информация, необходимая для составления СПД под названием «Как провести операционную квалификацию».

Наименование предприятия: _____ стр. __ из __
Валидационный протокол №: _____ Операционная квалификация
Название: _____ _____
Протокол составлен (кем): _____
Утверждено Отделом (кем): _____ Дата: _____
Утверждено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____
Цель Удостовериться в том, что работа производственной системы/технологического оборудования соответствует спецификациям, а также зафиксировать весь объем релевантной информации и данных в подтверждение того, что система/оборудование функционирует, как и предполагалось.
Предназначение Подлежит проведению после завершения монтажа, а также в случае доработки или переноса оборудования на другой производственный участок, т.е. по окончании оформления Протокола по монтажной квалификации.
Обязанности Лицо, отвечающее за эксплуатацию производственной системы/технологического оборудования, проводит сертификационные испытания и фиксирует получаемую информацию. Цеховой руководитель осуществляет надзор за сертификационными испытаниями, проверяет полноту сведений в рабочей документации, а также составляет Донесение об отклонении параметров и Акт об операционной квалификации. Отдел обеспечения качества проверяет правильность составления и утверждает Протокол и Акт об ОQ.

Валидационный протокол: _____ Операционная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Материалы, оборудование, техническая документация

Перечень необходимого калибровочного оборудования (Контрольная карта 1)

Материалы или оборудование, необходимые для проведения операционной квалификации

1	_____	Шифр № _____
2	_____	Шифр № _____
3	_____	Шифр № _____
4	_____	Шифр № _____
5	_____	Шифр № _____
6	_____	Шифр № _____

Варианты СПД и спецификации для нормального режима эксплуатации тестируемой производственной системы (Контрольная карта 2).

Учетная документация по подготовке кадров, подтверждающая факт профессионального обучения операторов (Контрольная карта 2).

Комплект руководств по эксплуатации оборудования (Контрольная карта 2).

Порядок действий

Провести контрольные испытания и зафиксировать калибровочные данные по результатам калибровки аппаратуры и контрольно-измерительных приборов (Контрольная карта 1).

Провести контрольные испытания и зафиксировать рабочее состояние контрольных точек и механизмов автоматической сигнализации (Контрольная карта 3).

Провести контрольные испытания и зафиксировать выходные характеристики (Контрольная карта 4).

Составить перечень требований, предъявляемых к калибровке тестируемой производственной системы, включая рабочую документацию по калибровке системы (Контрольная карта 5).

Провести соответствующие измерения и зафиксировать результаты реагирования производственной системы на искусственно создаваемые нагрузки в нормальном режиме эксплуатации и, если это применимо, при переходе состояния системы в разряд «наихудший случай» (Контрольная карта 6).

Зафиксировать любые отклонения от проводимых методик испытаний.

Составить Донесение об отклонении параметров, включая обоснование приемки оборудования и описание того, как такие отклонения повлияли на его работу.

Подготовить Акт об операционной квалификации, в котором должно быть отражено следующее: дата начала контрольного исследования; дата его завершения; проведенные наблюдения; выявленные проблемы; полнота собранной информации; резюме донесения об отклонении параметров; результаты проведения контрольных испытаний/проверки аварийной сигнализации; выборочные данные, если это применимо; местонахождение исходных данных; другая информация, имеющая прямое отношение к контрольному исследованию; и выводы относительно правильности функционирования оборудования/производственных систем.

Представить Акт в Отдел QA на проверку и утверждение.

Валидационный протокол: _____ Операционная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Подготовка

Контрольная карта 1: Калибровка аппаратуры и контрольно-измерительных приборов

Аппаратура/прибор	Метод калибровки	Дата калибровки
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Выполнено (кем): _____ Дата: _____

Отклонение параметров: _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Операционная квалификация стр. __ из ____
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Подготовка

Контрольная карта 2: Проверка рабочей документации

Название и номер СПД Местонахождение досье Дата одобрения Отделом QA/QC

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Учетная документация по подготовке кадров

Учебный курс по СПД № ФИО сотрудника Дата

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Тип и модель оборудования

Наличие руководства

_____	Да [] Нет []
_____	Да [] Нет []
_____	Да [] Нет []

Выполнено (кем): _____ Дата: _____

Отклонение параметров: _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Операционная квалификация стр. __ из ____
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Контрольная карта 6: Реагирование оборудования или производственной системы на искусственно создаваемые нагрузки

Тестирование в нормальном режиме эксплуатации:

Тестирование при переходе состояния системы/оборудования в разряд «наихудший случай»: (например, при пуске оборудования/системы после его/ее отключения, при наступлении повторной готовности после перегрева, при разбалансировке центрифуги)

Выполнено (кем): _____ Дата: _____

Отклонение параметров: _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Операционная квалификация стр. __ из ____
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Донесение об отклонении параметров

Отклонение(я) параметров:

Обоснование приемки оборудования:

Влияние на режим работы оборудования:

Составлено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Операционная квалификация стр. __ из ____
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Акт об операционной квалификации

Результаты:

Выводы:

Составлено (кем): _____ Дата: _____

Одобрено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____

10. Формат протокола по эксплуатационной квалификации

На примере нижеприведенного формата изложены требования к оформлению Протокола по эксплуатационной квалификации оборудования и производственных систем. В этой стандартной форме представлена информация, необходимая для составления СПД под названием «Как провести эксплуатационную квалификацию».

Наименование предприятия: _____ стр. __ из __
Валидационный протокол №: _____ Эксплуатационная квалификация
Название: _____ _____
Протокол составлен (кем): _____
Утверждено Отделом (кем): _____ Дата: _____
Утверждено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____
Цель Удостовериться в том, что производственные системы/технологическое оборудование функционируют в соответствии с их предназначением путем неоднократного прогона системы по утвержденной программе работы и регистрации всей релевантной информации и данных. Полученные результаты должны подтвердить полное соответствие эксплуатационных характеристик заранее установленным техническим требованиям не только при нормальном режиме работы, но и, если это применимо, при переходе состояния системы/оборудования в разряд «наихудший случай».
Предназначение Подлежит проведению после оформления и утверждения Протоколов по монтажной и операционной квалификации. Подлежит проведению по окончании монтажа оборудования или систем, а также в случае доработки или переноса оборудования на другой производственный участок и при его повторной валидации через определенные промежутки времени. Каждая единица оборудования должна пройти валидацию прежде, чем она будет задействована в работе другой единицы оборудования/производственной системы в процессе валидации последней (например, валидация системы водоснабжения должна предшествовать валидации парового генератора; валидация парового генератора – валидации автоклава).

Валидационный протокол: _____ Эксплуатационная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Обязанности

Лицо, отвечающее за эксплуатацию производственной системы или технологического оборудования, проводит сертификационные испытания и фиксирует получаемую информацию.

Цеховой руководитель осуществляет надзор за контрольными испытаниями, проверяет полноту сведений в рабочей документации, а также составляет Донесение об отклонении параметров и Акт об эксплуатационной квалификации.

Отдел обеспечения качества проверяет правильность составления и утверждает Протокол и Акт об эксплуатационной квалификации.

Материалы, оборудование, техническая документация

Варианты СПД по нормальным режимам эксплуатации тестируемого оборудования или производственной системы (включая учетные формы, контрольные карты, схемы, необходимые материалы и оборудование). Приложить копии.

Перечень СПД:

Варианты СПД по испытаниям для определения рабочих характеристик (включая учетные формы, контрольные карты, схемы, необходимые материалы и оборудование, подлежащие выполнению математические расчеты и статистические анализы, а также заранее установленные технические требования и критерии приемочного контроля). Приложить копии.

Перечень СПД:

Валидационный протокол: _____ Эксплуатационная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Порядок действий

Технологическое оборудование: обеспечить трехкратный прогон оборудования в нормальном режиме по каждой области его применения (по каждому варианту его компоновки или проектной нагрузки) и регистрацию всех необходимых данных и всевозможных отклонений от заданной процедуры.

Производственные системы: обеспечить прогон систем в течение 20 рабочих дней подряд с регистрацией всех необходимых данных и всевозможных отклонений от заданной процедуры.

Подготовить Сводную учетную форму (Контрольная карта 1).

Проведение оценки

Приложить все заполненные и подписанные стандартные учетные формы.

Заполнить Сводную учетную форму (Контрольная карта 1).

Выполнить все необходимые математические расчеты и статистические анализы (Контрольная карта 2).

Сопоставить с критериями приемочного контроля (Контрольная карта 3).

Подготовить Донесение об отклонении параметров, включая обоснование приемки оборудования и описание того, как такие отклонения повлияли на его работу.

Подготовить Акт об эксплуатационной квалификации, в котором должно быть отражено следующее: дата начала контрольного исследования; дата его завершения; проведенные наблюдения; выявленные проблемы; полнота собранной информации; резюме донесения об отклонении параметров; результаты проведения контрольных испытаний; соответствие полученных результатов критериям приемочного контроля; местонахождение исходных данных; другая информация, имеющая прямое отношение к контрольному исследованию; и выводы относительно правильности функционирования оборудования/производственной системы.

Представить документ об эксплуатационной квалификации в Отдел QA на проверку и утверждение.

Валидационный протокол: _____ Эксплуатационная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Контрольная карта 1: Сводная учетная форма (подлежит подготовке по конкретному порядку действий в связи с проведением теста)

Выполнено (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Эксплуатационная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Контрольная карта 2: Математические расчеты и статистические анализы

Выполнено (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Эксплуатационная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Донесение об отклонении параметров

Отклонение(я) параметров:

Обоснование приемки оборудования:

Влияние на режим работы оборудования, функционирование или процесс:

Составлено (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Эксплуатационная квалификация стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Акт об эксплуатационной квалификации

Результаты:

Выводы:

Составлено (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

11. Производственные системы и оборудование: конкретные примеры протоколов по IQ, OQ и PQ

11.1 ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ СИСТЕМА: IQ, OQ и PQ по отоплению, ВЕНТИЛЯЦИИ И КОНДИЦИОНИРОВАНИЮ ВОЗДУХА (HVAC)

IQ по HVAC

Цель

Наглядно показать, что система HVAC, смонтированная в здании _____ и состоящая из агрегатных вентиляционных установок в количестве _____ штук, марка изделия № _____, соответствует требованиям к поставляемой продукции и технической документации фирм-изготовителей, а также привести документальные доказательства того, что установленное оборудование отвечает техническим условиям.

Предназначение

Подлежит проведению при монтаже нового оборудования, а также в случаях его доработки, замены или перемещения на другое место любого элемента системы HVAC.

Обязанности

Инженер производственного участка отвечает за оформление протокола соответствия, осуществляет надзор за выполнением мероприятий по IQ, проверяет правильность получаемых данных и составляет Акт об IQ.

На Отдел QA возлагается ответственность за утверждение протокола и за проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов.

Производственная система/оборудование

Агрегатные вентиляционные установки

а) Описание:

По каждой смонтированной агрегатной вентиляционной установке (АВУ) дается описание комплектующих деталей и составляется их перечень, а в отдельную таблицу со списком помещений, оснащенных системой HVAC, заносятся данные о таких помещениях и о качестве подаваемого туда воздуха:

IQ по HVAC (продолжение)

Помещение № 1 Помещение № 2 Помещение № 3

Наименование помещения
ABU №
Класс чистоты
Площадь (кв. футов)
Высота
Статическое давление
(дюймов водяного столба)
Температура (+/- 2 °C)
Относительная влажность (%)
Технологическое разрежение
(куб. футов/мин)
Сопротивление выпуска
(куб. футов/мин)
Поток нагнетаемого воздуха
(куб. футов/мин)
Средняя скорость внутри помещения
Воздухообмен ВО/час +/- 20%

b) К типичным элементам любой ABU относятся такие компоненты, как:

- 1) приточный вентилятор;
- 2) фильтр предварительной очистки;
- 3) зональный подогреватель;
- 4) охлаждающий змеевик;
- 5) фильтры ХИПА¹ на участках воздухораспределительных плафонов.

c) Дать описание всех необходимых инженерных сетей и коммуникаций – энергоснабжения, водоснабжения, воздухозаборников и т.п.

Порядок действий

По каждой ABU заполняется заранее составленный контрольный перечень с подробным описанием технических требований, предъявляемых к механическому и электротехническому оборудованию, рабочих чертежей и т.д. (в соответствии с детализацией, приведенной в формате по IQ) по каждому компоненту согласно перечню в формате по IQ.

В контрольном перечне отдельных компонентов оставлено свободное место для внесения соответствующей информации, а также для фиксирования любых отклонений параметров, выявленных в процессе контрольной проверки качества монтажных работ.

Отчетность

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт о монтажной квалификации и передает эти документы на рассмотрение в Отдел QA.

¹ Прим. переводчика:

HEPA (high efficiency particulate air) filter – высокоэффективный сухой воздушный фильтр ХИПА. Изготовленное по специальной технологии средство для защиты от воздушно-капельной инфекции,

ОQ по HVAC

Цель

Убедиться в том, что система HVAC, марка изделия № _____, работает в соответствии со спецификациями, а также зафиксировать весь объем релевантной информации и данных в подтверждение того, что система функционирует, как и предполагалось.

Предназначение

Подлежит проведению на этапе после составления и утверждения протокола по IQ.

- a) При монтаже новой установки, а также в случаях ее доработки, замены или перемещения на другое место любого элемента системы HVAC.
- b) При ежегодной повторной валидации.
- c) При возникновении такой проблемы, как контаминация.

Обязанности

Инженер производственного участка отвечает за оформление протокола соответствия, осуществляет надзор за выполнением мероприятий по ОQ, проверяет правильность получаемых данных и составляет Акт об ОQ.

На Отдел QA возлагается ответственность за утверждение протокола и за проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов.

Материалы, оборудование и техническая документация

- a) Необходимое калибровочное оборудование, к примеру, может включать датчики влажности, температурные датчики, датчики статического давления.
- b) Список всех необходимых материалов для выполнения тех или иных производственных функций.
- c) Конкретные варианты необходимых СПД.
СПД № ____: Эксплуатация, техническое обслуживание и ремонт агрегатных вентиляционных установок
СПД № ____: Калибровка температурного датчика
СПД № ____: Калибровка датчика влажности
СПД № ____: Калибровка датчика статического давления
- d) Учетная документация по профессиональной подготовке персонала, отвечающего за вопросы эксплуатации и технического обслуживания и ремонта агрегатных вентиляционных установок.
- e) Руководства по эксплуатации элементов производственных систем.

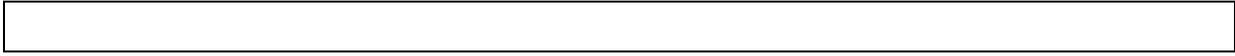
Порядок действий

Типичный набор важнейших контрольно-измерительных приборов для калибровки: датчики перепада статического давления, температурные датчики, датчики влажности, датчики давления для фильтров ХИПА и фильтров предварительной очистки.

К основным подлежащим проверке контрольным точкам относятся точки вкл./выкл. и модуляции, в том числе контрольные точки перезапуска по всем приточным вентиляторам, воздушным заслонкам, переключателям потока воздуха, электрическим подогревателям, схеме подключения аварийных источников питания, электромагнитным клапанам, регулятору температуры.

К основным подлежащим проверке точкам аварийной сигнализации относится следующее: сигнальное устройство при изменении температуры выше/ниже нормы, отключение индикатора дыма и сигнальное устройство, регулировка переключателей воздушного потока и сигнальное устройство, а также сигнализатор изменения влажности выше/ниже нормы.

применяется для обеззараживания ламинарных потоков воздуха (например – в ламинарных шкафах); эффективность – 99,97%.



ОQ по HVAC (продолжение)

В процессе сертификационных испытаний всей системы на предмет ОQ проверяется функционирование агрегатных вентиляционных установок и фиксируются все выходные параметры системы в комплексе как в нормальном режиме эксплуатации, так и при создании искусственных нагрузок.

Если управление системы обеспечивается компьютером, то типовые испытания в рамках ОQ включают в себя проверку автоматизированной системы управления и блока ручного управления «в обход» автоматики.

Весь объем получаемой информации и данных подлежит регистрации на контрольных картах ОQ.

Отчетность

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт об операционной квалификации и передает эти документы на рассмотрение и одобрение в Отдел QA.

PQ по HVAC

Цель

Убедиться в том, что системы HVAC, марка изделия № _____, работают согласно своему назначению, создав условия для их прогона по окончании монтажа, в состоянии покоя и в процессе эксплуатации в течение каждого из 20 рабочих дней подряд, а также обеспечив контроль и регистрацию всей релевантной информации и данных. Полученные результаты должны подтвердить полное соответствие эксплуатационных характеристик систем установленным техническим требованиям не только в нормальном режиме эксплуатации, но и при переходе состояния систем в разряд «наихудший случай», когда это применимо.

Предназначение

Подлежит проведению на этапе после составления и утверждения протокола по OQ. Всякое оборудование или система, выполняющая вспомогательную роль по отношению к системе HVAC, должны пройти валидацию в полном объеме до того, как начнется валидация самой системы HVAC.

- a) При монтаже новой установки, а также в случаях ее доработки, замены или перемещения на другое место любого элемента системы HVAC.
- b) При ежегодной повторной валидации.
- c) При возникновении такой проблемы, как контаминация.

Обязанности

Инженер производственного участка отвечает за оформление протокола соответствия, осуществляет надзор за выполнением мероприятий по PQ, проверяет правильность получаемых данных и составляет Акт о PQ.

На Отдел QA возлагается ответственность за утверждение протокола, проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов, а также за планирование повторных валидаций.

Материалы, оборудование и техническая документация

К необходимым материалам относятся те позиции, которые обычно требуются не только для контроля качества воздушной среды на наличие атмосферных частиц и микробного обсеменения, но и для проверки ручного или автоматизированного режима регулировки температуры и влажности внутри помещения, воздушного потока, параметров искусственно создаваемой воздушной среды и т.п.

Прежде, чем воспользоваться следующими элементами для измерения параметров воздушной среды внутри помещения, необходимо провести их калибровку с документальным подтверждением. К таким элементам относятся следующие:

Микронометр или дифференциальный манометр
Термоанемометр
Анемометр с мельничкой
Микроомметр с вытяжным шкафом
Счетчик атмосферных частиц
Микробиологический воздухопробозаборник и чашки с питательной средой

Контрольные карты для регистрации времени, температуры и давления.

Варианты СПД по каждому методу испытаний, по эксплуатации и калибровке задействованного оборудования, регистрируемые данные и критерии приемочного контроля должны быть подготовлены и одобрены до начала проведения операционной квалификации.

PQ по HVAC (продолжение)

Справочные документы:

IES: Отдел контроля контаминации. Рекомендуемая практика 006.2. Тестирование чистых производственных помещений.

IES: Отдел контроля контаминации. Рекомендуемая практика 023.1. Обсеменение микроорганизмами чистых производственных помещений.

ВОЗ: Надлежащая практика организации производства фармацевтических препаратов.

Серия TRS 823, Приложение 1, 1992 г.

Порядок действий

В третьем, текущем разделе валидации системы HVAC проведенные испытания служат для подтверждения того, что качество атмосферного воздуха соответствует техническим требованиям по содержанию атмосферных частиц, температуре, влажности, уровню микробного обсеменения, степени освещенности и т.д. с учетом спецификации и классификации каждого помещения.

На производственном участке PQ проводится в три отдельных этапа, а именно:

«Завершение монтажа» (без комплектующего оборудования, без обслуживающего персонала)

«Состояние покоя» (с комплектующим оборудованием, но без включения в работу и без обслуживающего персонала)

«Процесс эксплуатации» (с обслуживающим персоналом и работающим оборудованием)

Следующий перечень испытаний (за исключением уровня микробного обсеменения) по валидации качества атмосферного воздуха заимствован из документа Института научных исследований окружающей среды (IES): Отдел контроля контаминации. Рекомендуемая практика 006.2. Тестирование чистых производственных помещений. В этом документе также дается описание методик проведения каждого испытания.

Методы определения количества микроорганизмов представлены в документе Института научных исследований окружающей среды: Отдел контроля контаминации. Рекомендуемая практика 023.1. Обсеменение микроорганизмами чистых производственных помещений. Микробное обсеменение определяется при проведении валидации на этапе «завершение монтажа» и «в процессе эксплуатации».

Требования по атмосферным частицам и микробному обсеменению воздуха внутри чистых производственных помещений взяты из Руководства ВОЗ по GMP, серия TRS 823.

Все данные подлежат регистрации на учетных формах, специально составленных для вариантов СПД по каждому проводимому тесту.

Для успешного прохождения сертификационных испытаний эксплуатационных характеристик необходимо, чтобы получаемые результаты не выходили за пределы технических требований в течение 20 рабочих дней подряд на каждом из трех этапов (завершение монтажа, состояние покоя, процесс эксплуатации).

Отчетность

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт об эксплуатационной квалификации и передает эти документы на рассмотрение и одобрение в Отдел QA.

**Таблица с классификацией степени чистоты атмосферного воздуха
(приведена в публикации ВОЗ, серия TRS 823 – поз. 39)**

Степень чистоты	Максимально допустимое количество атмосферных частиц на м ³		Максимально допустимое количество жизнеспособных микроорганизмов на м ³
	0.5-5 мкм	> 5 мкм	
A (Рабочее место с ламинарным потоком)	3500	нет	менее 1
B	3500	нет	5
C	350 000	2000	100
D	3 500 000	20 000	500

Для получения атмосферного воздуха с определенными характеристиками следует пользоваться методами, рекомендованными для использования национальными органами. Необходимо отметить, что:

- Системы с ламинарным потоком воздуха должны обеспечивать равномерную скорость движения воздуха в пределах примерно 0.30 м/сек для вертикальных потоков и около 0.45 м/сек для горизонтальных потоков, однако точная скорость перемещения воздуха будет зависеть от типа оборудования.
- Чтобы обеспечить степень чистоты атмосферного воздуха В,С и D, кратность ежечасного воздухообмена обычно должна быть больше 20 в помещении с удачным распределением воздушного потока и надлежащими фильтрами ХИПА (высокоэффективными сухими воздушными фильтрами).
- Низкие уровни контаминантов можно считать надежными только при заборе большого количества воздушных проб.
- Рекомендуемый уровень по максимально допустимому количеству атмосферных частиц ориентировочно соответствует Федеральному стандарту США 209Е (1992 г.) согласно следующей классификации: Класс 100 (степень чистоты А и В), Класс 10 000 (степень чистоты С) и Класс 100 000 (степень чистоты D).

PQ по HVAC (продолжение)

**Таблица с предлагаемой классификацией степени чистоты воздуха и предельных параметров микробного обсеменения воздушной среды и поверхности объектов.
Письмо PDA (поз. 23)***

Уровни контаминации по всему спектру атмосферных частиц (предложение ЕС по GMP)

Степень чистоты	в состоянии покоя		в процессе эксплуатации	
	максимально допустимое количество частиц/м ³ , равное или превышающее			
	0.5 мкм	5 мкм	0.5 мкм	5 мкм
A	3500	-	3 500	-
B (a)	3500	-	350 000	2000
C (a)	350 000	2000	3 500 000	20 000
D (a)	3 500 000	20 000	-	-

- (a) Чтобы обеспечить степень B, C и D по чистоте атмосферного воздуха, кратность ежечасного воздухообмена обычно должна быть больше 20 в помещении с равномерным распределением воздушного потока и надлежащими фильтрами (ХИПА для степени чистоты A, B и C).
- (b) Проведение конкретной производственной операции предопределяет соответствующие настройки аварийной сигнализации по сигнальным и аварийным уровням.

**Уровни контаминации по всему спектру атмосферных частиц (предложение USP)
(неокончательный пересмотр по состоянию на март-апрель 1995 г., стр. 443 (по англ. изд.))**

Классы чистоты по содержанию атмосферных частиц*

Наименование класса	Размер частиц, равный или превышающий 0.5 мкм		
SI	Принято в США	(м ³)	(фут ³)
M3.5	100	3530	100
M4.5	1000	35 300	2000**
M5.5	10 000	353 000	20 000**
M6.5	100 000	3 530 000	100 000

* По материалам Федерального стандарта США 209E, 11 сентября 1992 г.

** Не исключена опечатка – возможно, следует читать 1000 и 10 000 ?

**Уровни контаминации по жизнеспособным микроорганизмам
(предложение USP, глава <1116>)**

Класс чистоты		Воздух, КОЕ на м ³	Поверхности объектов, КОЕ на контактную чашку по USP (24-30 см ²)	Осадочные планшеты, КОЕ за 4 час (90 мм)	Перчатки, КОЕ на контактную чашку	Маски, обувь и халаты, КОЕ на контактную чашку
USP	Принято в США					
M 3.5	100	3	3	-	3	5
M 5.5	10 000	20	5 (полы: 10)	-	20	10
M 6.5	100 000	100	-	-	-	-

**Уровни контаминации по жизнеспособным микроорганизмам
(предложение ЕС по пересмотру Приложения 1 к директиве по GMP)**

Степень чистоты	Воздух, КОЕ на м ³	Поверхности объектов, КОЕ на контактную чашку (55 мм)	Осадочные планшеты, КОЕ за 4 час (90 мм)	Перчатки, КОЕ на контактную чашку (с 5 пальцев)	Маски, обувь и халаты, КОЕ на контактную чашку
A	< 1	< 1	< 1	< 1	-
B	10	5	5	5	-
C	100	25	50	-	-
D	200	50	100	-	-

* Источник: Regulatory and Industry News, PDA Letter, January 1996.

PQ по HVAC (продолжение)

Таблица рекомендуемых контрольных испытаний в зависимости от типа чистого помещения (IES) (поз. 17)

Раздел	Контрольные испытания	Однонаправленный воздушный поток	Не однонаправленный воздушный поток	Смешанный воздушный поток
6.1	Объем и однородность распределения воздушного потока	1,2,3	1,2,3	1,2,3
	Скорость и однородность распределения воздушного потока	1,2,3	НОБ	НОБ
6.2	Утечка воздуха через фильтр	1,2	1,2	1,2
6.3	Количество атмосферных частиц	1,2,3	1,2,3	1,2,3
6.4	Опрессовка	1,2,3	1,2,3	1,2,3
6.5	Параллельность	1,2	Н/П	НОБ (только 1,2)
6.6	Целостность	1,2	1,2	1,2
6.7	Регенерация	Н/П	1,2	1,2
6.8	Выпадение атмосферных частиц	1,2,3	1,2,3	1,2,3
6.9	Уровень освещенности	1, НОБ (2,3)	1, НОБ (2,3)	1, НОБ (2,3)
6.10	Уровень зашумленности	1,2,3	1,2,3	1,2,3
6.11-6.13	Однородность распределения температуры	1,2,3	1,2,3	1,2,3
	Однородность распределения влажности	НОБ	НОБ	НОБ
6.14	Вибрация	НОБ	НОБ	НОБ

Очередность проведения контрольных испытаний является произвольной, однако в отдельных случаях предлагаемая последовательность представляется оптимальной.

Н/П: Неприменимо в данной ситуации.

1: Испытание проводится на этапе «завершение монтажа».

2: Испытание проводится на этапе «состояние покоя».

3: Испытание проводится на этапе «процесс эксплуатации».

НОБ: Испытание является необязательным и зависит от специфики требований к технологическому процессу.

11.2 КРУПНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ: IQ, OQ и PQ ПО АВТОКЛАВУ

IQ по АВТОКЛАВУ

Цель

Наглядно показать, что автоклав, изготовленный фирмой _____, марка изделия № _____, и вспомогательное оборудование, смонтированные в здании _____, помещение _____, соответствуют требованиям к поставляемой продукции и технической документации фирм-изготовителей, а также привести документальные доказательства того, что установленное оборудование отвечает техническим условиям.

Предназначение

Подлежит проведению при монтаже нового оборудования, а также в случаях его доработки, замены или перемещения на другое место любой важнейшей комплектующей детали автоклава.

Обязанности

Начальник Отдела, на производственном участке которого смонтирован автоклав, отвечает за оформление протокола соответствия, осуществляет надзор за выполнением мероприятий по IQ, проверяет правильность получаемых данных и составляет Акт об IQ.

На Отдел QA возлагается ответственность за утверждение протокола и за проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов.

Производственные системы/оборудование

Дать краткое описание автоклава с указанием фирмы-изготовителя и наименование/номера марки изделия, места установки, типа материалов для стерилизации, каких-либо вспомогательных приспособлений, входящих в комплект поставки (например, тележки), и в сжатой форме представить описание принципа работы автоклава.

Перечень комплектующих деталей

К наиболее распространенным важнейшим комплектующим деталям автоклавов относится следующее:

рабочая камера автоклава, перегородки, рубашка корпуса, рама, двери, уплотнения дверей, температурные детекторы и датчики (дистанционные датчики температуры (ДДТ)), регистрация температуры на ленте самописца, предохранительные клапаны, вакуумный насос, контрольное устройство боковой крышки, стерилизационная тележка, бесшкальные манометры и указатели давления, блок управления на микропроцессорах, датчик повышения уровня жидкой фазы пара в рабочей камере.

Порядок действий

Заполнить заранее составленные контрольные перечни с подробным описанием технических требований, предъявляемых к механическому и электротехническому оборудованию, рабочих чертежей и т.д. (в соответствии с детализацией, приведенной в формате по IQ) по каждому компоненту согласно перечню в формате по IQ.

В контрольном перечне отдельных компонентов оставлено свободное место для внесения соответствующей информации, а также для фиксирования любых отклонений параметров, выявленных в процессе контрольной проверки качества монтажных работ.

Отчетность

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт о монтажной квалификации и передает эти документы на рассмотрение и одобрение в Отдел QA.

ОQ по АВТОКЛАВУ

Цель

Убедиться в том, что автоклав, марка изделия № _____, смонтированный в здании _____, помещение _____, работает в соответствии с техническими требованиями, определить распределение жара/пара в рубашке и пустой рабочей камере, а также зафиксировать весь объем релевантной информации и данных в подтверждение того, что автоклав функционирует, как и предполагалось.

Предназначение

- a) При монтаже нового оборудования, а также в случаях его доработки, замены или перемещения на другое место любой важнейшей комплектующей детали автоклава.
- b) При возникновении такой проблемы, как контаминация.

Подлежит проведению на этапе после составления и утверждения протокола по IQ.

Обязанности

Начальник Отдела, на производственном участке которого смонтирован автоклав, отвечает за оформление протокола соответствия, осуществляет надзор за выполнением мероприятий по ОQ, проверяет правильность получаемых данных и составляет Акт об ОQ.

На Отдел QA возлагается ответственность за утверждение протокола и за проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов.

Оборудование и техническая документация

Примерный перечень необходимого калибровочного оборудования может включать следующее:

термопары, калибратор давления, калибратор разряжения, температурные детекторы и датчики, таймеры, жаровую баню, ротаметры. (Необходимо сделать ссылки на методы проведения сертификационных испытаний).

СПД № ____: Эксплуатация, техническое обслуживание, ремонт и калибровка автоклава

Учетная документация по профессиональной подготовке персонала, отвечающего за вопросы эксплуатации и технического обслуживания и ремонта автоклава.

Калибровочные приборы должны быть сертифицированы до того, как ими можно будет пользоваться для калибровки автоклава.

Порядок действий

Типичный набор важнейших комплектующих деталей автоклава, подлежащих калибровке, включает:

температурные датчики, датчики давления, манометры, реле давления, бесшкальные манометры, передающее устройство для входных/выходных сигналов.

К основным подлежащим проверке точкам аварийной сигнализации автоклава относится следующее:

изменение температуры выше/ниже нормы, задержка с выемкой стерилизованных материалов, превышение периода стерилизации, выход из строя вакуумной системы, открытие двери, отсутствие индикации температуры или давления (или того и другого), отсутствие индикации загрузки, рабочая камера под давлением при неплотно прикрытой двери, попадание воды в рабочую камеру, недостаточный уровень разряжения при испытании на герметичность, разрядка аккумуляторной батареи.

Продолжить контрольные испытания рабочих параметров автоклава.

ОQ по автоклаву (продолжение)

Наиболее распространенные сертификационные испытания в связи с ОQ (по каждому типу испытаний должен быть утвержден отдельный СПД, а также должны быть заранее определены конкретные места монтажа термопар) предусматривают проверку следующего:

- надежности герметизации рабочей камеры;
- интенсивности вибрации вентиляторов и электродвигателей;
- срабатывания дверной блокировки;
- испытаний на герметичность;
- полных испытаний на наличие остаточного воздуха (DART);
- 3 контрольных проб равномерности распределения жара (путем воспроизведения диаграммы распределения жара в пустой рабочей камере);
- 3 контрольных замеров распределения разогрева рубашки (путем демонстрации равномерного распределения температуры по поверхности рубашки);
- определения в процессе типовых испытаний на соответствие PQ возможных участков местного недогрева.

Отчетность

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт об операционной квалификации и передает эти документы на рассмотрение и одобрение в Отдел QA.

PQ по АВТОКЛАВУ

Цель

Убедиться в том, что автоклав, марка изделия № _____, смонтированный в здании _____, помещение _____, работает согласно своему назначению, создав условия для неоднократного прогона последнего по отлаженному графику его эксплуатации, а также обеспечив контроль и регистрацию не только всей релевантной информации и данных, но и результатов контрольных проверок равномерности распределения нагрева и вариантов загрузки, которые подлежат тестированию в нормальном режиме эксплуатации при искусственно создаваемых нагрузках. Полученные результаты должны подтвердить полное соответствие эксплуатационных характеристик автоклава установленным техническим требованиям не только в нормальном режиме эксплуатации, но и при переходе состояния оборудования в разряд «наихудший случай», когда это применимо.

Предназначение

Подлежит проведению на этапе после составления и утверждения протокола по OQ.

- a) При монтаже нового оборудования, а также в случаях его доработки, замены или перемещения на другое место любой комплектующей детали автоклава.
- b) При повторной валидации.
- c) По каждому новому варианту загрузки.
- d) При возникновении такой проблемы, как контаминация.

Обязанности

Начальник Отдела, на производственном участке которого смонтирован автоклав, отвечает за оформление протокола соответствия, осуществляет надзор за выполнением мероприятий по PQ, проверяет правильность получаемых данных и составляет Акт о PQ.

На Отдел QA возлагается ответственность за утверждение протокола, проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов, а также за планирование повторных валидаций.

Материалы, оборудование и техническая документация

К необходимым материалам относятся те позиции, которые обычно стерилизуются в автоклаве для последующего использования в процессе производства, а именно:

лабораторная посуда, рабочая одежда, наполненные жидкостью бутылки, шланги, шприцы, трубки, фильтры, оберточный материал, тара и т.п. Все предметы должны быть либо обернуты, либо вставлены в контейнеры, специально предназначенные для их хранения в процессе автоклавирования.

Контрольные карты для регистрации времени, температуры и давления.

Схемы установки термопар по каждому типу испытаний.

Варианты СПД по каждому методу испытаний, регистрируемые данные и критерии приемочного контроля должны быть подготовлены и одобрены до начала проведения эксплуатационной квалификации.

Необходимый перечень калибровочного оборудования включает следующее:

термопары, калибратор давления, калибратор разряжения, температурные детекторы и датчики, таймеры, жаровую баню, ротаметры.

PQ по автоклаву (продолжение)

Порядок действий

В третьем, текущем разделе валидации автоклава проведенные испытания служат подтверждением того, что под воздействием жара/пара оказываются все упаковки, а закладки с микроорганизмами внутри каждой из них инактивированы. Измерительные приборы должны проходить калибровку до и после каждого валидационного испытания с тем, чтобы была гарантия их соответствия техническим условиям к моменту проведения очередной серии испытаний.

Необходимые испытания сводятся к следующим тестам:

- a) проверке равномерности распределения жара внутри загруженной рабочей камеры (что демонстрирует циркуляцию пара/жара между каждым материалом и предметом по показаниям термопар, установленных на каждой стерилизуемой упаковке);
- b) проведению микробной провокационной пробы (что демонстрирует снижение индикаторной бактериологической нагрузки до допустимых пределов на основании результатов анализа спороносных индикаторных полосок, вставленных в загружаемую упаковку).

В процессе валидации или при нормальном режиме работы очень важно обеспечить надлежащее пропаривание сухих загрузок.

В связи с каждым типовым испытанием равномерности распределения и проникновения жара и проведением контрольных проб требования соответствующего СПД должны быть удовлетворительно выполнены 3 раза подряд, чтобы подтвердилось полное соответствие качества работы автоклава критериям приемочного контроля. По различным вариантам загрузки и циклам работы автоклава последний должен пройти испытания из трех серий, причем при проведении каждой из них необходимо специально создать условия из категории «наихудший случай» (максимальная загрузка или крупная по объему упаковка). Например, автоклав рассчитан на 4 разных варианта загрузки (А, В, С, D), для чего используется три разных цикла стерилизации (№1, 2, 3). Если для стерилизации загрузки А требуется цикл № 1, для загрузки В – циклы № 2 и № 3, а для загрузок С и D – цикл № 3, то серия успешных валидационных испытаний должна отвечать следующим требованиям:

- 3 проверки на проникновение жара для загрузки А при цикле № 1
- 3 проверки на проникновение жара для загрузки В при цикле № 2
- 3 проверки на проникновение жара для загрузки В при цикле № 3
- 3 проверки на проникновение жара для загрузки С при цикле № 3
- 3 проверки на проникновение жара для загрузки D при цикле № 3
- 3 микробные провокационные пробы для загрузки А при цикле № 1
- 3 микробные провокационные пробы для загрузки В при цикле № 2
- 3 микробные провокационные пробы для загрузки В при цикле № 3
- 3 микробные провокационные пробы для загрузки С при цикле № 3
- 3 микробные провокационные пробы для загрузки D при цикле № 3

Таким образом, общее число серий успешных испытаний по валидации эксплуатационных характеристик будет равно 30, при этом калибровка приборов проводится до и после каждой серии испытаний.

Отчетность

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт об эксплуатационной квалификации и передает эти документы на рассмотрение и одобрение в Отдел QA.

11.3 МЕЛКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ: IQ и OQ ПО pH-МЕТРУ

<p>IQ по pH-метру</p> <p>Цель</p> <p>Наглядно показать, что pH-метр, изготовленный фирмой _____, марка изделия № _____, и вспомогательное оборудование, смонтированные в/на _____, соответствуют требованиям к поставляемой продукции и технической документации фирм-изготовителей, а также привести документальные доказательства того, что установленное оборудование отвечает техническим условиям.</p> <p>Предназначение</p> <p>Подлежит проведению при монтаже нового оборудования, а также в случаях его доработки, замены или перемещения pH-метра на другое место.</p> <p>Обязанности</p> <p>Указать должность лица, ответственного за оформление рабочих записей и проведение IQ.</p> <p>Отметить, что Отдел QA отвечает за утверждение протокола и за проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов.</p> <p>Описание технологического оборудования</p> <p>(Ниже приводится типовое описание pH-метра).</p> <p>Модель Z pH-метра, выпущенная компанией X и находящаяся в помещении для очистки (Помещении № 00), служит для быстрого и точного измерения уровня pH при подготовке буферных растворов и корректировке pH в пробах, отбираемых с целью технологического контроля. Диапазон измерений pH в реальном масштабе времени составляет от 3.5 до 7.</p> <p>Прибор снабжен обычным жидкокристаллическим индикатором (ЖКИ), одновременно отображающим режим, данные измерений и температуру, а также имеет герметичную клавишную приставку с тактильной и звуковой обратной связью и отдельный порт для подсоединения к принтеру фирмы Y, модель P, или к другим серийным периферийным устройствам.</p> <p>В конструкцию pH-метра входит измерительное устройство, электрод, модель E, в эпоксидном корпусе, датчик автоматической термокомпенсации (АТК), модель А, и печатающее устройство.</p> <p>Его относительная точность измерений такова: +/- 0.005 для pH; +/- 1.0 °C для температуры и +/- 0.2 мВ или +/- 0.05 % показаний прибора (что больше по величине) для милливольт или относительных милливольт.</p> <p>В любом случае pH-метр должен соответствовать национальным электротехническим стандартам.</p> <p><i>Перечень основных комплектующих деталей:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1) pH-метр фирмы X, модель Z2) принтер фирмы Y, модель P3) биметаллический электрод, модель E4) датчик автоматической термокомпенсации (АТК), модель А
--

IQ по рН-метру (продолжение)

Контрольный перечень по каждому компоненту:

Содержание того или иного контрольного перечня определяется спецификацией отдельного компонента.

В контрольном перечне по отдельному компоненту должно быть предусмотрено свободное место для занесения необходимой информации, а также для регистрации возможного отклонения параметров, обнаруженного в ходе проверки качества монтажных работ.

Порядок действий

По рН-метру заполняется заранее составленный контрольный перечень с подробным описанием технических требований, предъявляемых к его механической и электротехнической части, рабочих чертежей и т.д. (в соответствии с детализацией, приведенной в формате по IQ).

В контрольном перечне по отдельному компоненту должно быть предусмотрено свободное место для занесения необходимой информации, а также для регистрации возможного отклонения параметров, обнаруженного в ходе проверки качества монтажных работ.

Отчетность

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт о монтажной квалификации и передает эти документы на рассмотрение и одобрение в Отдел QA.

ОQ по рН-метру

Цель

Убедиться в том, что рН-метр, марка изделия № _____, работает в соответствии с техническими требованиями, а также зафиксировать весь объем релевантной информации и данных в подтверждение того, что рН-метр функционирует, как и предполагалось.

Предназначение

При монтаже нового оборудования, а также в случаях его доработки, замены или перемещения рН-метра на другое место.

Обязанности

Указать должность лица, ответственного за оформление рабочих записей и проведение ОQ.

Отметить, что Отдел QA отвечает за утверждение протокола и за проверку и одобрение полученных данных и сделанных выводов.

Материалы, оборудование и техническая документация

Стандартные буферные растворы для рН 4, 7, 10.
Пробирки.

СПД № ____: Эксплуатация, техническое обслуживание, ремонт и калибровка рН-метра, марка изделия Z.

Порядок действий

Эксплуатация:

Руководствоваться положениями СПД для нормального режима работы (или производственными инструкциями).

К основным подлежащим проверке регулировкам рН-метра относятся следующие:

- функции клавишной приставки: вкл./выкл., режим работы, калибровка, таймер, заданные установки (дата, время);
- функции печатающего устройства: режим работы, интервал;
- параметры установочного меню: готовый к работе, удержание, звуковой сигнал, автоматическое отключение, крутизна характеристики, разрешающая способность, возврат в исходное состояние;
- точность работы печатающего устройства;
- точность функционирования электрода.

(Примечание: фактический перечень тестируемых регулировок будет зависеть от конкретного режима работы рН-метра).

Внести полученные данные в Контрольную карту по ОQ.

Калибровка:

Руководствоваться положениями СПД для калибровки (или производственными инструкциями).

Провести калибровку рН-электрода

Провести калибровку датчика автоматической термокомпенсации (АТК)

Внести полученные данные в Контрольную карту по ОQ.

Ответственное лицо проверяет полноту собранной информации, составляет Донесение об отклонении параметров и Акт об операционной квалификации и передает эти документы на рассмотрение и одобрение в Отдел QA.

11.4 ТИПИЧНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ПО СУЩЕСТВУ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ДРУГОМУ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ОБОРУДОВАНИЮ/ДРУГИМ ПРОИЗВОДСТВЕННЫМ СИСТЕМАМ

Как указано в техническом описании фирмы-изготовителя, все оборудование подлежит монтажной квалификации с учетом его предназначения и спецификаций. Проведение монтажной квалификации любого технологического оборудования и производственных систем основано на регистрации необходимой информации и сравнительной оценке фактического оборудования с оборудованием, указанным в заказе на поставку, а также с конкретными спецификациями и принципами проектирования. Объем выверяемой информации обозначен в формате по IQ, описание которого приводится выше в данном Руководстве.

В ходе проведения операционной квалификации основное внимание уделяется проверке заданных функций регулировок и аварийной сигнализации, как и прежде, с учетом их конкретного применения и спецификаций оборудования. В производственных инструкциях и вариантах СПД сказано о том, как проводить такие испытания и оценки. Общим элементом для любого документа по ОQ является перечень калибровочных приборов, предназначенных для использования на практике, а также методов для тестирования и/или аттестации такой калибровочной аппаратуры. Все используемые для калибровки приборы должны быть контролепригодными и соответствовать требованиям национального стандарта, в частности стандартам NIST (Национального института стандартов и технологии), как это принято в США.

Вода для инъекций

а) IQ по системе ВДИ:

К основным комплектующим деталям, подлежащим включению в перечень и проверке, относятся следующие:

- 1) стационарная цистерна;
- 2) выпускной фильтр;
- 3) измеритель теплопроводности;
- 4) спускные отверстия;
- 5) задвижки (например, задвижки для взятия проб);
- 6) блок управления температурного индикатора;
- 7) теплообменник;
- 8) манометры;
- 9) насосы;
- 10) испаритель;
- 11) змеевики (например, регенеративный подогреватель, охлаждающий змеевик, ребойлер).

б) OQ по системе ВДИ:

К основной калибровочной аппаратуре относится следующее:

датчики давления, температурные датчики, датчики расхода, измеритель теплопроводности, аппарат для взятия проб для микробиологического исследования, тест-набор для взятия пробы с лизатом амёбоцитов (LAL)/проведения лимулюс-теста для определения количества эндотоксинов. (Необходимо сделать ссылки на методы проведения сертификационных испытаний названных калибровочных приборов).

Список справочной литературы включает следующие документы:

СПД № ____ Эксплуатация, техническое обслуживание и ремонт системы водоподготовки для инъекций.

Варианты СПД и критерии приемочного контроля для всех аналитических испытаний, проводимых в отношении ВДИ.

Учетная документация по подготовке персонала по эксплуатации, техническому обслуживанию и ремонту системы ВДИ.

К основным контрольным точкам результативности работы всей системы, подлежащим проверке, относятся следующие узлы:

сигнальные лампочки вкл./выкл., режимы работы, циклы работы, блок ручного управления «в обход» автоматики, считывание всех параметров, схема подключения аварийных источников питания, регулирование температуры, регулирование давления, регулирование объема, регулирование скорости потока.

К основным подлежащим проверке точкам аварийной сигнализации относится следующее: изменение температуры выше/ниже нормы, изменение давления выше/ниже нормы, изменение объема выше/ниже нормы.

с) PQ по системе ВДИ:

При проведении PQ используется тот же набор калибровочных приборов, перечень которых приводится выше в связи с OQ.

С этой целью необходимо воспользоваться одобренными вариантами СПД по каждой методике испытаний, по эксплуатации и калибровке испытательной аппаратуры, по эксплуатации тестируемых элементов системы ВДИ, СПД по проведению аналитических испытаний, а также особых контрольных испытаний всей системы.

В этой части осуществления эксплуатационной квалификации, связанной с валидацией системы ВДИ, проводимые испытания имеют целью продемонстрировать факт соответствия качества воды техническим требованиям, предъявляемым к качеству воды для инъекций по химическому составу и количеству колоний микроорганизмов, температуре, давлению, скорости потока, объему и содержанию эндотоксинов.

Для первичного успешного прохождения сертификационных испытаний эксплуатационных характеристик необходимо, чтобы получаемые результаты не выходили за пределы технических требований в течение 20 рабочих дней подряд. Однако, чтобы сертификационные испытания эксплуатационных характеристик в полном объеме считались успешными, необходимо обеспечить устойчивое соответствие результатов техническим требованиям в течение целого года, причем выполненные за этот период регламентные работы также должны быть успешными.

Ниже приведены конкретные примеры наиболее типичных измеряемых параметров работы нескольких типов оборудования процесса проведения ОQ.

Оборудование с терморегулированием

Например, термостаты, холодильники, морозильники, холодильные камеры, морозильные камеры, термостатические камеры и водяные бани.

В процессе проведения ОQ необходимо будет определить следующее: равномерность распределения температуры внутри рабочей камеры; время установления равновесия после возврата в исходное состояние или вследствие температурного перепада (к примеру, при открытой в течение какого-то времени двери морозильника); установку температуры по верхнему/нижнему пределу и срабатывание всех звуковых сигналов тревоги при подъеме/снижении температуры выше/ниже установленного уровня; контроль за температурой в течение достаточного периода времени и ее колебание в допустимом диапазоне. Если в комплект поставки оборудования входит таймер, то последний также подлежит тестированию для подтверждения того, что он функционирует нормально и контролирует режим работы оборудования, как и предполагалось.

Центрифуги

В результате проведения ОQ по всем центрифугам должно быть установлено соответствие таким характеристикам, как фактическое число оборотов в минуту (об./мин) при разных скоростях вращения по сравнению с индикацией числа об./мин, а также проведены проверки срабатывания сигналов тревоги при разбалансировке, работы таймеров, времени (периода) торможения и регулирования температуры в соответствующих случаях.

Мешалки, миксеры и гомогенизаторы

В процессе проведения ОQ проверяется равномерность скорости вращения, а также работа таймеров и терморегуляторов при наличии таковых.

Насосы (воздухопробозаборники, шланговые и центробежные вакуум-насосы, автоматические разбавители)

В процессе проведения ОQ контролируется скорость потока/скорость выпуска/скорость нагнетания, надлежащее открытие и закрытие задвижек и работа таймеров при наличии таковых.

Резервный энергоблок

В процессе проведения ОQ тестируется аварийная сигнализация, индикаторы входных и выходных сигналов, соединительное устройство, записывающие приборы, зарядное устройство аккумуляторных батарей, автоматизированная система управления и блок ручного управления «в обход» автоматики, таймеры, а также тестируется реакция оборудования на аварийное отключение и повторное включение электроснабжения.

Оборудование с регулируемой подачей воздуха

Сертификационные испытания по OQ должны проводиться в период монтажных работ биобезопасных вытяжных шкафов (BSC), ламинарных вытяжных шкафов (LFH), вытяжных колпаков, портативных воздухоочистительных установок и т.п. Сертификационные испытания такого рода, как правило, выполняются по контракту со специалистами со стороны, которые специализируются на тестировании биобезопасных вытяжных шкафов. Соответствующие контрольные испытания обычно предусматривают проверку таких параметров, как: скоростные характеристики, сканирование утечки воздуха через фильтры ХИПА, точки установки сигнализации, дымовая картина воздушного потока, интенсивность УФ света, сопротивление утечки электричества и контура заземления, проверка полярности и определение количества атмосферных частиц. Каждый вытяжной шкаф подлежит переаттестации на регулярной основе (ежегодно, раз в полгода и т.д.), а также после ремонта или перемещения на другое место. (Проведение PQ по биобезопасным вытяжным шкафам как отдельным единицам оборудования, смонтированным в пределах производственного участка, является частью мероприятий по мониторингу условий внешней среды внутри чистых помещений).

Измерительная аппаратура

Например, рН-метры, измерители теплопроводности, весы и т.д.

В процессе проведения операционной квалификации тестируются функции переключателей или клавишных приставок, дисплей, сигнализация, резервный аккумулятор, точность настройки, калибровка, скорость реагирования, регуляторы температуры/таймеры/распечатка данных при наличии таковой.

Аппаратура для проверки целостности фильтров (для жидкостей)

Задействованные в ответственных испытаниях манометры, которые предназначены для определения целостности фильтров (например, при тестировании прямого тока и опрессовке), должны быть проверены с использованием сертифицированной аппаратуры по замеру давления. Если используется аппаратура для проверки точки кипения, то оценке подлежат ее рабочие функции, управляющие устройства и результаты измерения давления.

Ферментёр

При проведении OQ по ферментёру, который используется для непрерывного получения культуры клеток, обычно проводится следующее: тест на хранение в стерильной оболочке, тестирование равномерности распределения жара при SIP (стерилизации на месте), проверка на дефицит мощности, контроль передачи данных, проверка аварийной сигнализации, контроль состояния внешней среды, тестирование надежности системы управления, проверка правильности направления работы циркуляционного насоса термостата, проверка контура управления по возбуждению (должен стабилизироваться на новой контрольной точке в течение определенного времени), проверка контура управления по уровню/пенообразованию, проверка контура управления по рН, проверка контура управления по аэрации, проверка контура управления по противодавлению, проверка контура управления по растворенному кислороду, проверка контура управления по питающей линии и проверка контура управления по температуре.

12. Валидация технологического процесса

Технологический процесс представляет собой ряд взаимосвязанных функций и мероприятий и предполагает проведение всевозможных конкретных действий и использование оборудования с целью получить определенный результат. Чтобы обеспечить валидацию воспроизводимости и постоянства технологического процесса, необходимо в полном объеме, как правило, не менее 3 раз, провести заданный процесс и воспользоваться валидированным оборудованием в соответствии с установленным порядком действий. Процедура валидации считается пройденной, если всякий раз проверяемый технологический процесс полностью и неизменно удовлетворяет всем критериям приемочного контроля. В ходе валидации во многих случаях принято специально создавать условия из категории «наихудший случай», чтобы убедиться в приемлемости технологического процесса в экстремальной ситуации. Иногда для тестирования производственных систем в состоянии их перехода в разряд «наихудший случай» необходим длительный период, в связи с чем соответствующая оценка должна проводиться в рамках жесткой программы долгосрочного мониторинга.

К конкретным технологическим процессам, которые подлежат валидации при производстве фармацевтических препаратов, можно отнести такие операции, как:

- Санитарная очистка
- Санитарная обработка
- Фумигация
- Апирогенизация
- Стерилизация
- Стерильный розлив
- Ферментация
- Производство полуфабриката
- Процесс очистки
- Розлив, укупорка колпачками, герметизация
- Лиофилизация

В условиях производства каждая из этих категорий может включать в себя несколько конкретных технологических процессов. Например, во время санитарной очистки осуществляется мойка лабораторной посуды, уборка помещения (полов и стен), очистка оборудования, в частности, санитарная очистка на месте (CIP) или санитарная очистка снаружи (COP), чистка рабочей одежды и т.д. Стерилизация может быть следующих типов: стерилизация на месте (SIP), стерилизация лабораторной посуды, стерилизация фильтров, стерилизация паром, стерилизация жаром и т.п.

Любой подлежащий валидации технологический процесс должен быть конкретным, и его четкое описание должно быть приведено в том или ином производственном регламенте или СПД. По каждой технологической операции необходимо дать подробную характеристику всего оборудования, параметров технологического процесса и технических условий. В отношении всего задействованного оборудования должно быть представлено полное описание его идентичности и указаны номера шифров, конструкция, рабочая производительность и фактические диапазоны рабочих режимов. Чтобы гарантировать полное воспроизведение технологического процесса всякий раз с начала его функционирования, следует уточнить такие параметры процесса, как продолжительность, pH, рабочие объемы и температуры, количественные замеры, технические условия, допустимые пределы колебания характеристик

и т.д. Необходимо конкретизировать перечень управляющих устройств и проводимых испытаний, а также их спецификации. Параметры чистоты производственных условий должны быть определены по каждой технологической операции. Чтобы технологический процесс был классифицирован как валидированный, он должен не менее трех раз подряд продемонстрировать неизменное соответствие всем техническим требованиям при выполнении всех технологических операций в течение всего периода проверки.

Очень важно заранее определить спецификации для технологического процесса, который должен пройти валидацию. Более того, во время валидации не менее важным представляется наличие измерительной аппаратуры для определения всех важнейших параметров технологического процесса, на которые были заданы конкретные технические условия.

Задача валидации технологического процесса заключается в анализе последнего при нормальном режиме работы в подтверждение того, что этот процесс контролируется. Предполагается, что после завершения валидации технологического процесса он остается под контролем, если в него не вносятся каких-либо изменений. Основанием для повторной валидации технологического процесса могут служить такие обстоятельства, как доработка технологического процесса, возникшие проблемы, замена задействованного оборудования или производственных систем. Очень часто мероприятия по валидации требуют проведения дополнительных измерений, необходимых в условиях повседневной работы. Валидация должна подтвердить стабильность технологического процесса, способствуя тем самым проведению оценки эффективности и продуктивности каждой технологической операции с точки зрения планируемого результата.

На примере нижеприведенного формата изложены требования к оформлению протокола по валидации технологического процесса. (По сути дела, такой протокол представляет собой СПД под названием «Как оформить протокол по валидации технологического процесса»).

13. Формат протокола по валидации технологического процесса

Наименование предприятия: _____ стр. __ из __
Валидационный протокол №: _____ Валидация технологического процесса
Название: _____ _____
Протокол составлен (кем): _____
Утверждено Отделом (кем): _____ Дата: _____
Утверждено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____
Цель Удостовериться в том, что технологический процесс функционирует в соответствии со своим предназначением путем неоднократного прогона системы по утвержденной программе работы и регистрации всей релевантной информации и данных. Полученные результаты должны подтвердить соответствие технологического процесса заранее установленным техническим требованиям не только при нормальном режиме работы, но и, если это применимо, при переходе ситуации в разряд «наихудший случай».
Предназначение Подлежит проведению с использованием оборудования, валидированного на конкретном производственном участке и смонтированного в помещениях, которые также прошли валидацию. В случае доработки оборудования или производственных систем или мощностей или реконструкции помещений, в которых осуществляется технологический процесс, или при переносе последнего на другое место такой технологический процесс подлежит повторной валидации после того, как будет проведена аттестация соответствующих систем, оборудования и производственных мощностей и утверждены полученные результаты.
Обязанности Лица, отвечающие за технологический процесс, проводят валидацию и фиксируют получаемую информацию. Ответственное лицо осуществляет надзор за контрольными испытаниями, проверяет полноту сведений в рабочей документации, а также составляет Акт. Отдел обеспечения качества проверяет правильность составления и утверждает Протокол и Акт о валидации технологического процесса.

Валидационный протокол: _____ Валидация технологического процесса стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Материалы, оборудование, техническая документация

Производственный регламент или варианты СПД по нормальным режимам работы тестируемого технологического процесса (включая учетные формы, бланки протоколов сопровождения партии препарата, необходимые материалы и оборудование).

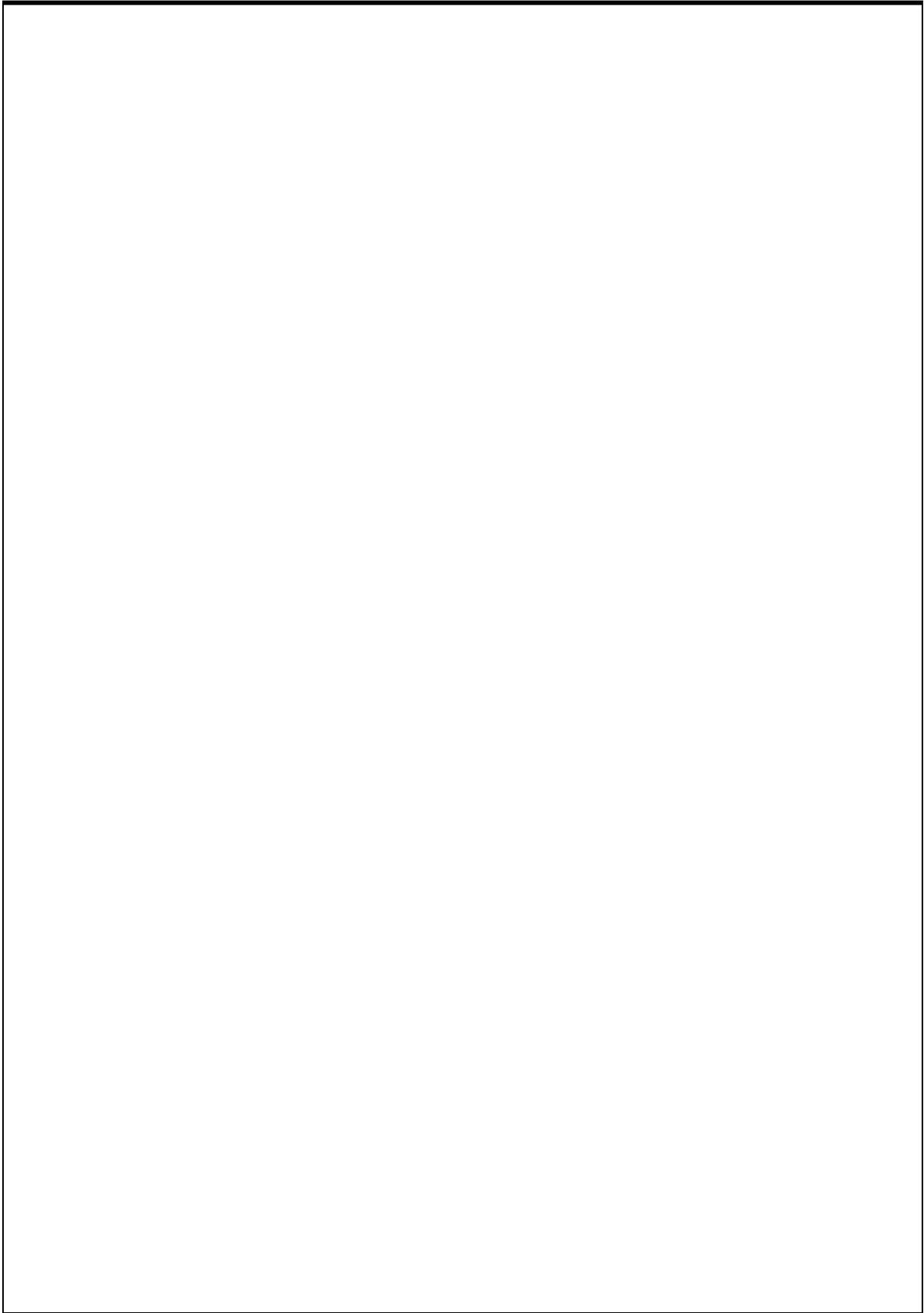
ПР/перечень СПД:

Варианты СПД по производственным испытаниям и испытаниям в порядке контроля качества, проведенным в рамках технологического процесса (по валидированным испытаниям) (включая учетные формы, необходимые материалы и оборудование).

Перечень СПД:

Варианты СПД по типовым испытаниям в связи с проводимой валидацией (по валидированным испытаниям) (включая учетные формы, необходимые материалы и оборудование).

Перечень СПД:



Валидационный протокол: _____ Валидация технологического процесса стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Порядок действий

Выполнение процесса

Технологический процесс: обеспечить трехкратный прогон всего процесса в соответствии с СПД и зафиксировать все необходимые данные.

Отклонения от установленного порядка действий подлежат регистрации на стандартных учетных формах.

Аналитические испытания: провести согласно СПД обычный набор испытаний, типичных для данного технологического процесса. Результаты испытаний должны быть одобрены Отделом QC.

Проведение оценки

Приложить все стандартные учетные формы и контрольные карты.

Выполнить все необходимые математические расчеты и статистические анализы (предписанные).

Сопоставить с критериями приемочного контроля.

Подготовить Донесение об отклонении параметров

(включая обоснование приемки технологического процесса и описание того, как такие отклонения повлияли на процесс).

Подготовить Акт о валидации технологического процесса

В этом документе должно быть отражено следующее: дата начала контрольного исследования; дата его завершения; проведенные наблюдения; выявленные проблемы; полнота собранной информации; резюме донесения об отклонении параметров; результаты проведения контрольных испытаний и статистических анализов; соответствие полученных результатов критериям приемочного контроля; местонахождение исходных данных; другая информация, имеющая прямое отношение к контрольному исследованию.

Выводы относительно подтверждения правильности функционирования технологического процесса как по валидационным испытаниям в отдельности, так и по серии из трех последовательных валидационных испытаний в целом.

Утверждение

Представить документ в Отдел QA на проверку и утверждение.

Технологический процесс должен соответствовать всем техническим условиям на проведение трех последовательных серий испытаний.

Валидационный протокол: _____ Валидация технологического процесса стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Валидационный протокол: _____ Валидация технологического процесса стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Математические расчеты и статистические анализы

Выполнено (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Валидация технологического процесса стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Донесение об отклонении параметров

Отклонение(я) параметра(ов):

Обоснование приемки технологического процесса:

Влияние на технологический процесс:

Цеховой руководитель: _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Валидация технологического процесса стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Акт о валидации технологического процесса

Результаты:

Выводы:

Составлено (кем): _____ Дата: _____

Одобрено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____

14. Типичные требования по существу, предъявляемые к валидации технологического процесса

Представляется крайне важным, чтобы в течение всего цикла валидационных испытаний соответствующие технологические процессы проходили в условиях «реальной» обстановки, при которой будет обеспечиваться выпуск серийной продукции. Иными словами, на период проведения валидации должны быть задействованы все регулярно используемые периферийные силы и средства, связанные с данным технологическим процессом (например, выделено определенное число сотрудников предприятия, установлен порядок прохода в производственную зону и выхода из нее, активизирован мониторинг состояния внешней среды и персонала в соответствии с предписанным графиком наблюдений, обеспечен перевод системы подачи воздуха на повседневный режим эксплуатации и т.д.).

Процессы санитарной очистки, фумигации, санитарной обработки

Валидация (или повторная валидация) названных технологических процессов предусматривает проведение химических и микробиологических анализов проб, отбираемых с определенной периодичностью и в установленных местах на территории предприятия, включая отдельную производственную систему или единицу оборудования.

Если речь идет о валидации некоторых процессов санитарной очистки, то оборудование или поверхности объектов могут быть экспонированы по соответствующему загрязнителю (например, по белковому раствору, штамму микроорганизма), а сам процесс выполнен в соответствии с конкретным утвержденным порядком действий и спецификациями и затем протестирован в целях наглядного подтверждения эффективности. Валидационные мероприятия включают в себя сбор жидких проб и смывов для исследований на наличие остаточного продукта. К основным исследованиям, проводимым в данном случае, относится следующее: пробы на остаточный белок, исследования на эндотоксины, микробиологические исследования (бактериологическая нагрузка), химические анализы (включая хлор и фосфорную кислоту), остаточное содержание чистящих средств, проверка теплопроводности и определение pH в зависимости от характера тестируемого процесса санитарной очистки. Все аналитические методы испытаний должны пройти валидацию до того, как будут использованы для валидации технологического процесса.

Основное внимание при валидации процесса санитарной очистки/санитарной обработки/фумигации принято уделять количественному определению активного действующего начала, оставшегося от предыдущего цикла, а также выявлению остаточного количества моющего/чистящего средства. Вместе с тем, существует немало тестов, которые проводятся для обнаружения целого ряда других потенциальных загрязнителей. Тесты такого рода проводятся на: присутствие микроорганизмов; наличие наполнителей; загрязнение эндотоксинами; контаминацию атмосферными частицами; наличие остаточного количества средств санитарной обработки, смазочных материалов и пыли из внешней среды; загрязнение, связанное с работой оборудования; и остаточные промывочные воды. Не следует забывать и о вариантах развития ситуации по наихудшему сценарию. Например, если какое-либо остаточное чистящее средство неравномерно распределено на тестируемой поверхности, то выбор контрольных точек должен осуществляться должным образом.

(В Части 1 «Стандартный порядок действий и производственный регламент» Руководства ВОЗ по требованиям GMP приведена информация, касающаяся общих требований к оформлению содержания СПД по процессам санитарной очистки).

Стерилизация

Стерильная фильтрация растворов. Валидация данного процесса предусматривает проведение микробной провокационной пробы, посредством которой будет не только протестирован фильтр, но и симитировано крайне незначительное обсеменение микроорганизмами, вероятность которого не исключается в серийном производстве. После валидации процесса фильтрации важно убедиться в том, что эффективность работы всех сменных фильтров будет соответствовать точно такому же уровню. Это можно сделать путем одновременной проверки как целостности фильтров, так и испытаний их рабочих характеристик.

Оборудование. Вопросы валидации материалов, стерилизованных в автоклаве или печи, освещены в разделе по эксплуатационной квалификации. Порядок стерилизации на месте рассмотрен в вышеприведенном описании процесса санитарной очистки.

Процесс апирогенизации

Валидация (или повторная валидация) процесса апирогенизации (обработки жаром, колоночной хроматографии, другого метода), предполагает валидацию пределов чувствительности и количественного определения эндотоксинов; процедуры контрольного введения эндотоксинов в пробные образцы; полного цикла апирогенизации согласно установленному порядку действий; и анализа проб на остаточные эндотоксины. Данный технологический процесс в целом подлежит тестированию не менее трех раз, чтобы надежно обеспечивалось адекватное разрушение эндотоксинов и соответствие установленным техническим требованиям (как правило, достигается 3-значное логарифмическое снижение содержания эндотоксинов).

Стерильный розлив

В ходе испытаний на стерильность розлива проверяется устойчивость процесса розлива с точки зрения сохранения асептических условий путем проведения розлива с использованием питательной среды, которая способствует размножению бактериальной и грибковой флоры. Процесс розлива осуществляется по полной программе в соответствии с производственным регламентом, чтобы обеспечить по меньшей мере один полноценный цикл розлива (включая создание ситуации из категории «наихудший случай» ввиду большого объема розлива и количества флаконов). На протяжении этого технологического процесса проводится мониторинг рабочего помещения и производственной системы, и регистрируются соответствующие данные. Наполненные флаконы помещают в термостат, где они находятся под наблюдением и тестируются на контаминанты с использованием валидированного теста на стерильность.

Как правило, контейнер с питательной средой выдерживают в термостате в течение 14 дней или более при температуре примерно 25-35 °С. Розлив питательной среды обычно происходит дважды в год во время работы каждой смены на каждой линии розлива/укупоривания, однако такая периодичность будет зависеть от решения контрольного органа. Объем выпуска партии препарата должен быть достаточно большим, чтобы можно было обнаружить низкие уровни контаминации (например, для получения 95 % доверительного интервала показатель контаминации должен быть 1/1000, 3000 единиц). В Приложении 5 дается валидационный протокол по розливу, который был предоставлен одной из фирм-производителей вакцин, принимавшей участие в подготовке данного Руководства.

Пробная ферментация

Проводится полномасштабная ферментация на примере репрезентативного ферментативного процесса в целях фактической валидации его отдельных компонентов, включая стыковочные узлы, взятие проб, введение питательных веществ и т.п. Для этого готовят ферментёр и включают его для имитации технологического процесса путем прогона питательных сред без инокулята. Данный процесс должен соответствовать положениям производственного регламента по осуществлению ферментации в полном объеме. Для подтверждения результатов валидации необходимо обеспечить три успешных последовательных цикла на каждом этапе, что послужит убедительным доказательством должного контроля за всеми манипуляциями во время реального ферментативного процесса.

Производственные процессы (ферментация, выпуск полуфабриката, очистка, розлив, лиофилизация)

Необходимо обеспечить полный цикл изготовления каждой конкретной производственной серии препарата в соответствии с одобренным производственным регламентом, включая использование всех сырьевых материалов, работу персонала, подготовку технологического оборудования и рабочего помещения, проведение производственных испытаний, переработку промежуточных материалов вплоть до окончательного тестирования готовой серии препарата из выпущенной партии. Кроме того, согласно предписанному графику наблюдений, необходим мониторинг всех производственных систем (водоподготовки, подачи пара, автоклавирования, мониторинга условий внешней среды и т.д.). Следует изготовить три последовательных серии препарата, причем все производственные мощности, оборудование, вспомогательные системы, технические условия на препарат и валидируемый технологический процесс должны показать свою пригодность на всех этапах.

15. Валидация аналитических испытаний

Валидация аналитических испытаний имеет целью определение одной или большего числа из следующих категорий измерений – точности, сходимости, линейности, диапазона, предела чувствительности, предела количественного определения, специфичности и устойчивости (к нарушению исходных предпосылок), конкретное сочетание которых предопределяется разновидностью того или иного испытания. В отношении физико-химических методов существуют общепринятые, вполне определенные пределы колебаний результатов измерений (поз. 36). Биологические пробы являются гораздо более вариабельными по своим результатам, к тому же для их проведения нередко используются лабораторные животные и опытные культуры клеток, которые характеризуются внутренней изменчивостью и могут обладать довольно широким допустимым пределом пригодности. Дискуссионный материал, представленный в данном Руководстве, касается исключительно биологических проб.

Биологические пробы

Существует три обширных разряда биологических проб, наиболее часто используемых в связи с тестированием биологических препаратов, а именно: реакции связывания, реакции с клеточным компонентом и экспериментальные исследования на лабораторных животных. Некоторые сложные биотесты одновременно относятся более, чем к одной категории.

При проведении реакции связывания происходит фиксация двух или более молекул. К реакциям такого типа относятся иммунологические анализы. Реакции связывания используются для мониторинга на молекулярном уровне процесса очистки препарата и валидации степени санитарной очистки. Как правило, реакции связывания не считаются пригодными для анализов на специфическую активность, поскольку наличие какой-либо молекулы в результате взаимодействия при фиксации последней не всегда указывает на уровень активности молекулы.

К реакциям с клеточным компонентом относятся те, при которых препарат индуцирует количественно измеряемый ответ на уровне специфических клеток, в частности такие, как: колонизация, лизис клеток, слияние клеток или образование специфического обнаруживаемого химического вещества. По сравнению с реакциями связывания, реакции такого рода могут обладать еще большей изменчивостью, и для получения непротиворечивых результатов их необходимо проводить с особой тщательностью. Реакции с клеточной составляющей нередко используются в анализах на специфическую активность.

Исследования на лабораторных животных представляются еще более сложными и предполагают проведение мероприятий по уходу, содержанию и обращению с животными. Это требует немало времени, а сами исследования характеризуются высокой степенью вариабельности. В целях определения уровня активности биологический ответ соответствующего вида на введение активного лекарственного средства принято сравнивать с реакцией на введение препарата сравнения или с животными организмами контроля, которым инокулят не вводился. Исследования такого рода используются для анализов на пирогенность, безопасность и

специфическую активность. Ввиду высоких затрат, большого числа необходимых для эксперимента животных, длительности опытов и их вариабельности исследования на животных на специфическую активность обычно проводятся только в связи с выпуском готового препарата.

Как правило, реакции связывания обладают вариабельностью (расхождением результатов) в пределах 5-20 % измеряемого диапазона. Вариабельность исследований на уровне животного организма или на клеточном уровне превышает 50 %.

В зависимости от предназначения опыта в процессе валидации последнего возникает необходимость в измерении разных параметров. По линии ВОЗ, нескольких контрольных органов и фармакопей были выпущены печатные материалы по валидации аналитических методов (поз. 4, 7, 18, 33, 34, 36, 38).

Точность (accuracy) выражает степень соответствия фактического параметра препарата его расчетному значению. Для измерения точности проводятся испытания при искусственно создаваемых нагрузках и определяется степень результативности анализов – пробу, характеристики которой известны, смешивают с наполнителями, а фактический параметр препарата сопоставляют с результатом контрольного исследования. Точность принято выражать в величине систематической ошибки или в % погрешности между измеренной и истинной величиной (экспериментальное значение/действительное значение $\times 100$ %). В связи с биологическими препаратами точность можно определить не всегда, так как чистых стандартов просто не существует. В отношении таких продуктов сравнение обычно проводится по эталонному препарату, который параллельно берется в опыт в рамках одного и того же исследования. Приемлемые результаты контрольного исследования основаны на технических характеристиках действительного эталона или на технических характеристиках соотношения результата анализа пробного образца и эталона.

Сходимость (измерений) (precision) проявляется в степени соответствия между серией измерений, полученных в итоге контрольного исследования. Эту категорию принято выражать в коэффициенте вариации (% CV). CV представляет собой среднеквадратическое отклонение экспериментальных величин, поделенное на концентрацию анализируемого вещества. В измерениях принято использовать несколько типов сходимости, в частности таких, как: внутрианалитическая сходимость (повторяемость), которая может быть выражена в % CV многочисленных измерений по отдельно взятой пробе за один прогон теста; межаналитическая сходимость (также именуемая как промежуточная сходимость измерений), позволяющая определить % CV многочисленных измерений по отдельно взятой пробе, регулируемым параметрам и свойствам реактивов, анализ которых проводится за несколько тестовых прогонов на базе той же лаборатории; воспроизводимость служит выражением сходимости результатов испытаний, полученных разными лабораториями нередко в рамках совместных исследований и напрямую не связанных с валидацией испытаний на промышленном предприятии.

Робастность (robustness) проявляется в способности контрольного исследования сохранять неизменными свои характеристики несмотря на внесение искусственных изменений в различные параметры аналитического метода, а также служит показателем надежности исследования при нормальных условиях его проведения. Не исключены возможные колебания температуры или влажности внутри помещения или термостата, варьирование времени инкубации, незначительные отклонения рН реактива и т.п. При каждом из названных положений допускается определение точности и сходимости

измерений или другого параметра исследования, чтобы знать, какое варьирование можно считать допустимым применительно к конкретному режиму испытаний.

Линейность (linearity) заключается в потенциале контрольного исследования получать результаты испытаний, которые прямо пропорциональны концентрации анализируемого вещества в пробе. Определение этого параметра позволяет уточнять диапазон измерений конкретного аналитического испытания. Линейность принято измерять в виде углового коэффициента линии регрессии и ее дисперсии или в виде коэффициента смешанной корреляции (R^2) и коэффициента корреляции (R).

Диапазон (range) служит мерилем максимальной концентрации анализируемого вещества, которую можно измерить с приемлемой степенью точности и сходимости. Это верхний предел определения линейности. Если соотношение ответа и концентрации не является линейным, то расчет диапазона производится по калибровочной кривой.

Избирательность (selectivity) (также именуемая специфичностью) проявляется в способности аналитического испытания измерять содержание анализируемого вещества в пробе в составе других компонентов, наличие которых в препарате вполне вероятно. Этот параметр принято измерять при проведении анализов на идентичность, на содержание ингредиентов и специфическую активность и на степень чистоты, чтобы иметь все основания считать, что конкретное испытание позволяет получить точную картину по таким параметрам препарата, как идентичность, специфическая активность и степень чистоты. Избирательность (специфичность), равно как и точность, принято выражать в величине систематической ошибки или в % погрешности между измеренной и истинной величиной.

Предел чувствительности (limit of detection (LOD)) представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в пробе, которое может быть обнаружено, но с достаточной точностью не определено в количественном отношении или в виде концентрации.

Предел количественного определения (limit of quantitation (LOQ)) представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в пробе, которое можно количественно определить с приемлемой сходимостью и точностью измерений. LOQ является одним из параметров аналитических методов определения концентрации нежелательных примесей в составе лекарственного препарата.

Приведенная ниже таблица составлена на основе документа ВОЗ по валидации аналитических испытаний (поз. 38). Из таблицы видно, какие параметры подлежат валидации в зависимости от того или иного типа испытаний.

В дополнение к вышеперечисленным параметрам, которые типичны как для физико-химических испытаний, так и для биологических проб, был высказан целый ряд предложений (поз. 16, 21) относительно введения дополнительных измерений, имеющих большое значение для биопроб отчасти из-за значительной продолжительности последних по времени, сложности проведения и длительности сроков хранения биологических пробных, а также контрольных и эталонных материалов. Испытания такого рода включают в себя следующее: **метод выборочного контроля «от первого до последнего» (front-to-back test)**, который определяет, являются ли параметры ранее взятых пробных образцов в рамках объемного исследования такими же, как и параметры более поздних образцов (поскольку, по

сравнению с контрольными образцами, они были приготовлены в другое время); **стабильность при замораживании/оттаивании (freeze/thaw stability)**, что предполагает использование пробных и контрольных образцов, которые подвергаются многократному процессу замораживания и оттаивания для определения возможных последствий хранения в морозильнике с точки зрения влияния на результаты испытаний; и **сохранение сходимости параметров препарата от серии к серии (lot-to-lot precision)**, что предполагает количественное определение сходимости результатов испытания с использованием разных серий клеточных линий, сыворотки или другого высоко вариабельного компонента исследования. Последний метод играет важную роль при анализе сходимости результатов определения специфической активности.

Соответствующие рабочие параметры для валидации аналитических методов испытаний разного типа					
Параметр	Идентичность	Нежелательные примеси		Специфическая активность	Состав
		Количественный анализ	Пределы		
Точность		+		+	+
Сходимость		+		+	+
Робастность	+	+	+	+	+
Линейность и диапазон		+		+	+
Избирательность (специфичность)	+	+	+	+	+
Предел чувствительности	+		+		
Предел количественного определения		+			

Ниже даны рекомендуемые планы проведения некоторых вариантов биологических проб (поз. 16, 21)

Точность

Определение точности не представляется возможным в связи с некоторыми биопробами по причине отсутствия чистых образцов для анализа. Не является необходимым, если метод контрольного исследования обладает удовлетворительной чувствительностью и специфичностью.

Только иммунологические анализы:

Цель: Определить потенциал анализа по измерению расчетной величины.

Порядок действий:

- Использовать как минимум 3 пиковых концентрации в растворе наполнителя.
 - Подготовить по 2 пробы на каждую концентрацию.
 - Протестировать за один прогон 6 проб в трех порциях.
 - Измерить расчетную величину в сравнении со средней измеренной.
 - Подсчитать результативность проведенных проб (%) = систематическую ошибку.
-

Сходимость

а) внутрианалитическая сходимость

Цель: Определить сходимость (CV) результатов анализа однородной пробы на разных точках кривой в рамках одного и того же контрольного исследования.

Порядок действий:

- Подготовить пробу в трех разведениях (в диапазоне – высокая/средняя/низкая концентрация).
- Протестировать 10 реплик по каждой концентрации разведения пробы.
- Подсчитать среднее и среднеквадратическое отклонение для каждой точки на кривой.
- Подсчитать CV для каждой точки на кривой.

б) межаналитическая сходимость

Цель: Определить сходимость (CV) результатов анализа однородной пробы на разных точках кривой в рамках нескольких контрольных исследований.

Порядок действий:

- Подготовить пробу в трех разведениях (в диапазоне – высокая/средняя/низкая концентрация).
- Протестировать каждое разведение пробы в трех порциях по трем разным контрольным исследованиям.
 - Сделать то же самое с учетом повседневных колебаний.
 - Сделать то же самое в отношении вариабельности параметров препарата от серии к серии, которая обусловлена материалами для исследования.
 - Сделать то же самое в отношении разброса результатов, полученных разными лаборантами.
- Подсчитать среднее и среднеквадратическое отклонение для каждой точки на кривой по всем исследованиям в отдельности.
- Подсчитать CV для каждой точки на кривой по разным сериям испытаний.

Предел чувствительности

Если иметь в виду биопробу, то LOD – это минимальная концентрация вещества, которая вызывает более устойчивую реакцию по сравнению с фоновой характеристикой теста. Реакции, в 2-3 раза более выраженные, чем среднеквадратическое отклонение фоновой характеристики, принято считать реакциями с удовлетворительными пределами чувствительности (поз. 4, 16, 21).

Пример иммунологического анализа проб по измерению результатов наблюдений (OD).

Цель: Определить величину трех среднеквадратических отклонений, превышающих фоновую характеристику.

Порядок действий:

Подготовить стандартную концентрацию препарата в соответствующем растворе.

Подготовить холостую пробу в виде простого раствора, не содержащего анализируемую пробу (с нулевой концентрацией).

Провести иммунологический анализ не менее 3 раз в двух порциях в соответствии с СПД.

Измерить OD по опытному образцу и холостой пробе.

Подсчитать среднее значение OD по опытному образцу и холостой пробе.

Подсчитать среднеквадратическое отклонение по холостой пробе.

3 x среднеквадрат. отклонение по холостой пробе

Подсчитать LOD как:
$$\frac{\text{3 x среднеквадрат. отклонение по холостой пробе}}{\text{OD опытного образца/концентрация пробы}}$$

Линейность/диапазон

Цель: Измерить близость результатов наблюдений к прямой линии.

Порядок действий: Определение коэффициента корреляции R для растворения пробного образца в пределах предполагаемого для данной пробы диапазона.

Подготовить от 6 до 8 разведений с опытным образцом в пределах всего предполагаемого диапазона.

Проанализировать каждое разведение в 3 порциях в 3 прогона.

Зафиксировать расчетные и истинные величины и % результативности анализа проб по каждому прогону.

Проанализировать каждую серию разведений в виде линейной кривой и подсчитать величину R по каждому анализу.

В качестве возможного варианта:

Подсчитать точность и сходимость результата по каждому разведению.

Границы диапазона соответствуют максимальной и минимальной концентрации при удовлетворительной точности и сходимости результатов.

Если валидационные испытания в связи с аналитическим методом контрольного исследования спланированы должным образом, то должны быть все предпосылки для оформления протокола в целях охвата одновременно многих параметров в рамках единой серии испытаний, включая, к примеру, такие параметры при определении специфической активности, как избирательность (специфичность), линейность, диапазон, точность и сходимость результатов.

16. Формат протокола по валидации аналитических испытаний

Наименование предприятия: _____ стр. ___ из ___
Валидационный протокол №: _____ Валидация аналитических испытаний Название: _____ _____
Протокол составлен (кем): _____
Утверждено Отделом (кем): _____ Дата: _____
Утверждено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____
Цель Продемонстрировать на примере лабораторного исследования, что рабочие характеристики испытания подтверждают его пригодность для планируемых методов аналитических испытаний. Зафиксировать необходимую информацию и данные, чтобы сформулировать требования, предъявляемые к рабочим характеристикам проводимого испытания.
Предназначение Подлежит проведению в связи с новыми испытаниями или испытаниями, проводимыми в настоящее время, если речь идет о внесении каких-либо изменений в технологическое оборудование, порядок действий, условия проведения лабораторных исследований, расстановку технического персонала, используемые реактивы и исходные материалы, эталоны/стандарты/контроль (в опыте) и т.д. Все оборудование должно пройти валидацию до того, как будет использовано для валидации аналитического метода испытаний.
Обязанности Лицо, прошедшее курс обучения и отвечающее за проведение аналитических исследований, осуществляет валидационное испытание и фиксирует получаемую информацию. Цеховой руководитель планирует такое испытание, составляет протокол, осуществляет надзор за проведением испытания и проверяет полноту сведений в рабочей документации. Отдел QA проверяет правильность составления и утверждает Протокол до начала проведения валидационных испытаний, а также просматривает и одобряет данные, перечисленные в Акте о валидации.

Валидационный протокол: _____ Валидация аналитических испытаний стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Материалы, оборудование, техническая документация

СПД и стандартные учетные формы по тестированию аналитического испытания.

Материалы и оборудование в соответствии с приведенным в СПД перечнем.

Ссылки на документы, в которых даны фактические данные о том, что подлежащее использованию оборудование прошло валидацию и калибровку.

Порядок действий

Выполнение процесса

Уточнить условия для проведения теста, перечень аналитических процедур по обработке собранных данных и обязательные критерии приемочного контроля. (Для реализации разных методов аналитических исследований требуются валидационные испытания разных типов).

Проведение оценки

Приложить все стандартные учетные формы и контрольные карты.

Выполнить все предписанные математические расчеты и статистические анализы.

Сопоставить с критериями приемочного контроля.

Подготовить Донесение об отклонении параметров

(включая обоснование приемки и описание того, как такие отклонения повлияли на достоверность аналитического испытания).

Подготовить Акт о валидации аналитического испытания

В этом документе должно быть отражено следующее: дата начала контрольного исследования; дата его завершения; проведенные наблюдения; выявленные проблемы; полнота собранной информации; резюме донесения об отклонении параметров; результаты проведения контрольных испытаний и статистических анализов; соответствие полученных результатов критериям приемочного контроля; соответствие степени вариации принятым критериям по итогам проведения повторных испытаний; местонахождение исходных данных; другая информация, имеющая прямое отношение к контрольному исследованию.

Выводы относительно достоверности аналитического испытания как по результатам исследования в отдельности, так и по дублирующим исследованиям.

Утверждение

Представить документацию по валидации аналитического испытания в Отдел QA на проверку и утверждение.

Валидационный протокол: _____ Валидация аналитического испытания стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Математические расчеты и статистические анализы

Выполнено (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Валидация аналитического испытания стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Донесение об отклонении параметров

Отклонение(я) параметра(ов):

Обоснование приемки аналитического испытания:

Влияние на процесс испытания:

Составлено (кем): _____ Дата: _____

Валидационный протокол: _____ Валидация аналитического испытания стр. __ из __
Название: _____ Наименование предприятия: _____

Акт о валидации аналитического испытания

Результаты:

Выводы:

Составлено (кем): _____ Дата: _____

Одобрено Отделом QA (кем): _____ Дата: _____

17. Валидационные данные других типов

17.1 ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ ВАЛИДАЦИЯ

В основе параллельной валидации лежат данные, собранные за период фактического функционирования технологического процесса с момента его внедрения в повседневную практику работы промышленного предприятия. В такой ситуации сбор валидационных данных осуществляется за несколько производственных циклов, а проводимая при этом оценка призвана уточнить достоверность технологического процесса. Следует оформить протокол, в котором будет обозначен объем информации, подлежащей сбору и оценке. Этот метод больше подходит для фирм-изготовителей с большим стажем работы и отлаженным процессом выпуска продукции.

17.2 РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ВАЛИДАЦИЯ

Если производство какого-либо препарата уже осуществляется в течение длительного периода времени, но его валидация по перспективному протоколу не проводилась, то в отдельных случаях допускается ретроспективная валидация, когда параллельная валидация реально не осуществима (например, при наличии запаса вакцины в виде полуфабриката, накопившегося за несколько лет, или при переходе предприятия на серийное производство другого продукта). Допускается проведение оценки выпускаемого препарата, а также проверки и анализа порядка действий при его изготовлении и тестировании, чтобы наглядно продемонстрировать стабильность и полноту соответствующих процедур и процессов. Такая форма валидации обычно оказывается неприемлемой по нескольким причинам, в частности, из-за отсутствия валидационных протоколов, что нередко говорит о некомплектности рабочей документации, а также ввиду весьма распространенной практики регистрации данных по принципу «годен/негоден», что исключает вероятность их статистической обработки, для проведения которой необходимы численные данные. Более того, ретроспективный анализ состояния производственной системы, единицы оборудования или технологического процесса возможен лишь в том случае, если последние не подвергались какому-либо пересмотру, ремонту или доработке, а если эти мероприятия все же проводились, но не были правильно оформлены документально, то вряд ли будут известны подлежащие ретроспективному анализу их сроки. Это правило также распространяется и на те изменения, которые в момент их внесения казались незначительными, однако конкретный анализ возможных последствий представляется реальным только после оценки изменений специалистами Отдела QA и проработки Основного плана мероприятий по валидации.

Если речь идет об аналитических испытаниях, то ретроспективный анализ исходных и контрольных параметров многих испытаний возможен тогда, когда обеспечивается надлежащее документальное оформление выпуска номеров серии препарата и любых изменений, касающихся проверяемых параметров, операторов и/или технологического оборудования. При наличии адекватных данных ретроспективная валидация какого-либо аналитического испытания вполне возможна.

17.3 ВАЛИДАЦИЯ, ПРОВОДИМАЯ В УСЛОВИЯХ ЛАБОРАТОРИИ И В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРЯДКЕ

Валидацию некоторых технологических процессов не всегда можно провести в производственных условиях. Одним из конкретных примеров такого рода является валидация процесса удаления нежелательных примесей путем выполнения отдельных операций по очистке в рамках технологического процесса. Недопустимо привнесение в производственную зону высоких концентраций неприемлемых нежелательных примесей (эндотоксинов, ДНК, нежелательных белковых препаратов, загрязняющих бактерий и вирусов), специально внедряемых в процесс переработки, чтобы продемонстрировать эффективность их удаления или инактивирования в результате очистки. Валидационные испытания такого плана принято проводить в лабораторных условиях в меньшем масштабе, причем такие испытания должны планироваться так, чтобы можно было экстраполировать этот масштаб на проведение технологического процесса в полном объеме. Испытания в экспериментальном масштабе играют роль промежуточных и нередко используются для определения достоверности новых или доработанных технологических процессов до того, как будет осуществлен запуск производства на полную мощность. Чтобы валидационные испытания, проводимые в лабораторных условиях и в экспериментальном порядке, оказались приемлемыми для получения доказательств достоверности полномасштабного технологического процесса, необходимо наглядно показать, что расчеты по сокращению масштабов были проведены по всем критическим параметрам производства, в том числе по времени, температуре, объему, размеру колонны, скорости потока, давлению и т.д.

Приложение 1:

Перечень требований к оформлению документов

Валидационные протоколы

Ниже приводится всеобъемлющий перечень оборудования, производственных систем, технологических процессов и операций, которые подлежат валидации. Валидация будет проводиться не по всем названным позициям, окончательный список которых будет определяться спецификой производства.

A. Системы удаления отходов

1. Бытовая санитарно-канализационная система
2. Технологическая дренажная система
3. Системы удаления опасных отходов
4. Системы удаления твердых отходов
5. Системы удаления опасных газообразных выбросов

B. Системы воздухоподготовки (IQ/OQ/PQ)

1. Отопительная система
2. Система вентиляции
3. Система кондиционирования воздуха
4. Системы воздушной фильтрации
5. Биобезопасные вытяжные шкафы
6. Ламинарные вытяжные шкафы
7. Вытяжные колпаки

C. Система водоподготовки (IQ/OQ/PQ)

1. Очищенная вода
2. Вода для инъекций (ВДИ)
3. Питьевая вода из источника

D. Паровые системы (IQ/OQ/PQ)

1. Технологический пар (неочищенный)
2. Очищенный пар

E. Системы охлаждения (IQ/OQ/PQ)

1. Охладители
2. Градирни

F. Системы подачи газовых смесей (IQ/OQ/PQ)

1. Сжатый воздух
 - a. Стерильный
 - b. Не стерильный
 - c. Воздух для приборов
 - d. Технологический воздух
 - e. Очищенный воздух (для ферментации)
2. Системы подачи азота
 - a. Стерильного

- b. Не стерильного
- 3. Другие газовые смеси
 - a. Кислород
 - b. CO₂

G. Система энергоснабжения (IQ/OQ)

- 1. Электротехнический стандарт
- 2. Резервный источник электропитания
- 3. Дублирующий источник электропитания

H. Технологическое оборудование (IQ/OQ)

- 1. Производственное оборудование
- 2. Лаборатория контроля качества

I. Стерилизация

- 1. Стерилизация паром (автоклавы) (IQ/OQ/PQ)
 - a. Стерилизатор для подготовки компонентов
 - b. Терминальный стерилизатор
 - c. Лабораторный стерилизатор
- 2. Стерилизация жаром/апирогенизация (IQ/OQ/PQ)
 - a. Туннельные печи
 - b. Термошкафы
- 3. Процесс конечной фильтрации
- 4. Стерилизация газом (IQ/OQ/PQ)
 - a. Стерилизация окисью этилена (EtO)
- 5. Стерилизация облучением

J. Процессы очистки

- 1. Процесс санитарной очистки на месте (CIP)
 - a. Асептический
 - b. Не асептический
- 2. Процесс санитарной очистки путем стерилизации на месте (SIP)
- 3. Процессы мойки и уборки производственной зоны
 - a. Оборудование
 - b. Чистые участки
 - c. Асептические участки
 - d. Санитарная обработка
 - e. Стирка рабочей одежды
 - f. Общая уборка производственных помещений (уборщиками)

K. Оборудование по подготовке компонентов

- 1. Оборудование для мойки первичных контейнеров (IQ/OQ/PQ)
 - a. Мойка вручную
 - b. Полуавтоматическая мойка (программируемые контроллеры)
 - c. Автоматическая мойка (управление при помощи ЭВМ)
- 2. Оборудование для мойки укупорочных материалов (IQ/OQ/PQ)
 - a. Мойка вручную
 - b. Полуавтоматическая мойка (программируемые контроллеры)
 - c. Автоматическая мойка (управление при помощи ЭВМ)
- 3. Процессы мойки/апирогенизации/стерилизации

L. Подготовка асептических растворов

- 1. Процесс изготовления растворов
- 2. Процесс фильтрации растворов

M. Стерильный розлив (в условиях асептики или при терминальной стерилизации)

- 1. Розлив растворов

- a. Вручную
- b. Автоматизированный
- 2. Лиофилизация
- 3. Герметизация первичных контейнеров
 - a. Укупорка флаконов пробками вручную
 - b. Укупорка флаконов пробками автоматически
 - c. Герметизация ампул
- 4. Укупорка первичных контейнеров колпачками

N. Окончательная доработка

- 1. Процесс этикетирования
 - a. Вручную
 - b. Полуавтоматически
 - c. Автоматически
- 2. Процесс упаковывания (в ящики или коробки)

O. Производственные процессы

- 1. Ферментация
 - a. Ферментация посевной серии
 - b. Ферментация
 - c. Сепарация клеточной биомассы
- 2. Клеточный рост
 - a. Ферментёр
 - b. Роллер-флакон
- 3. Подготовка буферных растворов
- Уравновешивание буферного раствора
 - a. Подготовка буферного раствора
 - i. Стерильная фильтрация
 - ii. Стерилизация
 - b. Хранение буферного раствора
- 4. Процесс очистки
 - a. Процесс очистки, этап 1
 - b. Процесс очистки, этап 2, 3 и т.д.
 - c. Процесс очистки, завершающий этап
- 5. Лиофилизация полуфабриката

P. Организация хранения/размещения на складе (хранение, обслуживание заявок, распределение)

- 1. Поступление/приемка
- 2. Размещение на складе
- 3. Хранение частично переработанных материалов
- 4. Хранение выпущенных готовых препаратов
- 5. Отпуск со склада/распределение/отгрузка

Q. Методы аналитических испытаний

- 1. Сырьевые материалы
- 2. Частично переработанный препарат
- 3. Промежуточные продукты
- 4. Готовый препарат

R. Прочее

- 1. Валидация подрядчика (при размещении заказов на других предприятиях)
- 2. Валидация продавца/аудит поставщика
- 3. Лабораторные животные
 - a. Уход за животными и их содержание
 - b. Валидация (аудит) поставщика

Приложение 2: Список документов по валидации, принятых тремя фирмами-изготовителями вакцин

Наименования валидационных протоколов, перечисленных на страницах ниже по тексту, были предоставлены организациями, которые принимали участие в сотрудничестве по данному проекту. Эти перечни воспроизведены в виде Приложения к настоящему Руководству по валидации и служат наглядным примером множества различных вариантов протоколов, необходимых при производстве и испытаниях вакцин. Они даны в той последовательности, в какой были представлены составителями этих материалов.

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории, Джамейка-Плейн, штат Массачусетс

Документы MPHBL по валидации и калибровке, связанные с производством вакцины АКДС

Калибровка термопар аппарата для мойки клеток вивария
Монтажная квалификация автоклавов
Операционная квалификация автоклавов
Калибровка одноперьевых самописцев Partlow IV
Монтажная квалификация системы дистиллятора питательной воды
Операционная квалификация системы дистиллятора питательной воды
Валидация системы дистиллятора питательной воды
Монтажная квалификация дистиллятора Finn-Aqua
Операционная квалификация дистиллятора Finn-Aqua
Монтажная квалификация раздаточной системы ВДИ
Операционная квалификация раздаточной системы ВДИ
Валидация дистиллятора Finn-Aqua и раздаточной системы ВДИ
Валидация системы получения дистиллированной воды Foxbogo и блока переключения на подачу воды из питающего обводного трубопровода ВДИ
Первичный надзор за системой Chromalox и емкостью установки для оттаивания
Операционная квалификация надставки питающего обводного трубопровода ВДИ для линии восстановления вакцин выпуска 1995 г.
Операционная и эксплуатационная квалификация системы холодной ВДИ
Монтажная квалификация дополнительной второй емкости с ВДИ
Операционная и монтажная квалификация дополнительной второй емкости с ВДИ
Операционная квалификация для систем HVAC для линии восстановления вакцин выпуска 1995 г.
Монтажная квалификация холодильных камер с Классом чистоты и без него
Операционная квалификация всех холодильных камер
Монтажная квалификация термостатов
Операционная квалификация термостатов
Монтажная квалификация вытяжных шкафов и колпаков с Классом чистоты 100
Операционная квалификация вытяжных шкафов и колпаков с Классом чистоты 100
Монтажная квалификация холодильников и морозильников
Операционная квалификация холодильников и морозильников
Монтажная квалификация системы мониторинга условий внешней среды Met-One

Монтажная квалификация чистого пара
Операционная квалификация чистого пара
Монтажная квалификация сжатого воздуха
Операционная квалификация сжатого воздуха
IQ главного щита пожарной сигнализации и сигнализации на случай катастроф
OQ главного щита пожарной сигнализации и сигнализации на случай катастроф
Валидация санитарной очистки оборудования для розлива
Основной план мероприятий по валидации для предприятия по выпуску вакцин
PQ по холодильным камерам, холодильникам, морозильникам и термостатам без Класса чистоты
PQ по биобезопасным вытяжным и ламинарным шкафам
PQ по HVAC
Валидация процесса очистки анатоксина
Эксплуатационная квалификация обводного трубопровода горячей ВДИ для линии восстановления вакцин
Эксплуатационная квалификация и валидация процесса центрифугирования на центрифуге Sorvall (в лаборатории очистки анатоксина)
Калибровка гидрометров
Калибровка индикаторов степени санитарной очистки
Калибровка RCS-воздухопробозаборника (Biotest) по содержанию жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде
Валидация и мониторинг санитарной очистки стеклопосуды
План проведения мероприятий по валидации автоматизированных систем, функционирующих в МРНВЛ
OQ системы управления по калибровке
Валидация процесса подачи полуфабриката на линию розлива
Ежегодная стандартизация флокуляционного теста на дифтерийный антитоксин
Порядок валидации этапа фильтрации дифтерийной культуры
Валидация процедуры проведения флокуляционного теста
Валидация процесса очистки сульфата аммония
Оборудование NIST
Валидация процессов санитарной очистки с использованием тампонов для взятия смывов
Ежеквартальная калибровка холодильных камер, термостатов и водяных бань
Калибровка манометров
Требования, предъявляемые к валидации контрольных испытаний в целях QC
Тестирование Отделом QC трипсинизированной питательной среды на соевом бульоне для валидации розлива жидкой среды
Санитарная очистка лабораторной посуды и валидация очистки
Стандартизация термометров

Biomanguinos/FIOCRUZ, Предприятие по изготовлению вакцины против желтой лихорадки (Бразилия)

Валидационные протоколы, связанные с производством вакцины против желтой лихорадки (в стадии пересмотра)

Протокол по валидации высокотемпературного сухого воздуха
Протокол по валидации туннельной печи для стерилизации высокотемпературным сухим воздухом
Протокол по валидации ламинарного вытяжного шкафа
Протокол по валидации автоклава
Калибровка pH-метра
Калибровка весов
Калибровка манометров
Калибровка термопар в целях валидации

Gerencia General de Biologicos y Reactivos, Мехико (Мексика)

Мексика: документация по валидации вакцины АКДС (в процессе разработки)

- Руководство по валидационной документации
- Основной план мероприятий
- Основной план мероприятий по каждой производственной системе или процессу
- Технические и нормативные требования к цГМФ² (обоснование для валидации)
- Порядок действий при валидации
- Критерии приемочного контроля и спецификации
- Порядок проведения испытаний
- Программа проведения калибровки и регламентных работ
- Протокол
- IQ
- OQ
- PQ

² Прим. переводчика:

цГМФ – от англ. cGMP (cyclic guanosine monophosphate – циклический гуанозин монофосфат).

Приложение 3: Библиографический перечень научных статей и публикаций

- 1) Agalloco, J., "Points to Consider" in the Validation of Equipment Cleaning Procedures, Volume 46, No. 5, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Sept/Oct 1992, pp. 163-168.
- 2) Austin P.R., Design and Operation of Pharmaceutical Bio-cleanrooms and Aseptic Areas. Contamination Control Seminars, Michigan, 1994.
- 3) Australia. Therapeutic Goods Administration, Australian Code of Good Manufacturing Practice For Therapeutic Goods-Medicinal Products, August 1990.
- 4) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Acceptable Methods. Health Protection Branch, Health Canada, 1994.
- 5) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines, Consultation Draft Fourth Edition. Health Protection Branch, Health Canada, 1995.
- 6) Chapman K.G., Fields T.J., Smith B.C., "Q.C." Pharmaceutical Technology, January 1996, pp. 74-79.
- 7) Commission of the European Communities. Analytical Validation (July 1989). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III (addendum July 1990).
- 8) Commission of the European Communities. Development Pharmaceutics and Process Validation (April 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988.
- 9) Commission of the European Communities. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV, Jan 1992.
- 10) Commission of the European Communities. Stability Tests on Active Ingredients and Finished Products (July 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988.
- 11) DeSain C., Documentation Basics That Support Good Manufacturing Practices. Advanstar Communications, OH, 1993 (from Interpharm Press).
- 12) DeSain C., Master Method Validation Protocols, Documentation Basics, BioPharm, June 1992.
- 13) Green C., Cleaning Validation Programs: How to Get Started. Volume 1, Number 1, Journal of Validation Technology, Oct/Nov 1994, pp. 46-51.
- 14) Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, Interpharm, July 1993.

- 15) Guideline for Good Manufacturing Practice in Egypt, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Central Administration of Pharmacy, WHO, 1994.
- 16) Institute for Applied Pharmaceutical Sciences. Division of Center of Professional Advancement. Quality Assurance and Control for Biotechnology, Feb. 1994.
- 17) Institute of Environmental Sciences. Testing Cleanrooms, Contamination Control Recommended Practice 006.2, IES-RP-CC006.2.
- 18) International Organization for Standardization. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: ISO 5725-1, ISO 5725-2, ISO 5725-3, ISO 5725-4, ISO 5725-6, Geneva, 1994.
- 19) Lanese J., A Model Standard Operating Procedure for Validation, The Documentation Department. Vol. 1, Number 4, Journal of Validation Technology, August 1995, pp. 60-77.
- 20) Levchuk J.W, Good Validation Practices: FDA Issues. Volume 48, No. 5, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Sept-Oct 1994, pp. 221-223.
- 21) Little Lauren E., Validation of Immunological and Biological Assays. BioPharm, November 1995 pp. 36 – 42.
- 22) Naglak T.J., Keith M.G., Omstead D.R., Validation of Fermentation Processes. BioPharm, July-August 1994, pp. 28-36.
- 23) PDA Commentary: EU Guide to Good Manufacturing Practice, Annex on the manufacture of Sterile Medicinal Products (Draft 4, III/5805/94, 19 June 1995), PDA Letter, Jan 1996, p. 16.
- 24) Pedersen H.L., Validation of Manufacturing Processes for Drug Substances: An PDA Perspective. Volume 1, Number 4, Journal of Validation Technology, August 1995, pp. 7-11.
- 25) Reeks B.D., The Validation of Steam Sterilisers. Tutorial No. 2, The Parenteral Society, 1990.
- 26) The Gold Sheet, FDA's Inspection Concern for Bulk Pharmaceutical Chemical Firms, Quality Control Reports, The Gold Sheet, FDC Reports Inc., 1995.
- 27) The Use of Process Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products, Technical Monograph No. 4, The Parenteral Society, June 1993.
- 28) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (Part 211), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH. 1, 4-1-95 Edition.
- 29) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH. 1, 4-1-95 Edition.
- 30) US-FDA. Guide to Inspections of High Purity Water Systems. July 1993.
- 31) US-FDA. Guideline on General Principles of Process Validation, Center for Drugs and Biologies and Center for Devices and Radiological Health, PDA Cat. No-FDAGL-4, May 1987.
- 32) US-FDA. Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing. Center for Drugs and Biologies and Office of Regulatory Affairs, June, 1987.

- 33) US-FDA. International Conference on Harmonisation; Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology; Availability. DHHS, Federal Register Vol. 60, March 1, 1995, p. 11260.
 - 34) US-FDA. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Extension of: Text on Validation of Analytical Procedures, Department of Health and Human Services, FDA, Vol. 61, No. 46, Docket No. 96D-0030, 1996.
 - 35) USP. Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments <1116>, In-Process Revision, Pharmacopeial Forum, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Volume 21, Number 2, March-April 1995.
 - 36) USP. Validation of Compendial Methods <1225>, General Information, The United States Pharmacopeia 23, 1995.
 - 37) WHO Expert Committee on Biological Standardization, Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series No. 822 Annex 1, WHO Geneva, 1992.
 - 38) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Validation of Analytical Procedures used in the Examination of Pharmaceutical Materials. Technical Report Series No. 823 Annex 5, WHO Geneva, 1992.
 - 39) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Technical Report Series No. 823 Annex 1, WHO Geneva, 1992.
- Включено дополнительно в процессе редактирования:***
- 40) Sharp J., Validation - How Much is Required?. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, May-June, 1995, pp. 11-118.

Источники, через которые можно получить экземпляры некоторых материалов:

Australia: Therapeutic Goods Administration: GMP Audit and Licensing Section, PO Box 100, Woden, ACT 2606.

BioPharm: Advanstar Communications, Marketing Services, 7500 Old Oak Blvd, Cleveland, OH, 44130, USA.

Canada: Publishing Division of Canada Communications Group, Ottawa, Canada, K1A0S9.

Commission of the European Communities: Office of Publications of the European Communities, 2 rue Mercier, L-2985, Luxembourg.

Institute for Applied Pharmaceutical Sciences: 144 Tices Lane, East Brunswick New Jersey, 08816, USA.

Institute of Environmental Sciences: 940 East Northway Highway, Mount Prospect, Illinois, 60056, USA.

International Standards Organization: Geneva, Switzerland.

Interpharm Group of Companies: 1358 Busch Parkway, Buffalo Grove, Illinois, 60089, USA.

Parenteral Drug Association (PDA) 7500 Old Georgetown Road, Suite 620 Bethesda Maryland. 20814, USA.

Parenteral Society, The: 6 Frankton Gardens, Stratton St Margaret, Swindon, Wiltshire.

U.S. Code of Federal Regulations (CFR): Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington DC 20402, USA.

United States Pharmacopoeia (USP): US Pharmacopoeial Conventions Inc., Order Processing Dept, PO Box 2248, Rockville, Maryland, 20852, USA.

U.S. Food and Drug Administration: Office of Regulatory Affairs, 5600 Fishers Lane, Rockville Maryland, 20857, USA.

World Health Organization: Office of Publications, WHO, Geneva, Switzerland.

Приложение 4: Глоссарий

(Номера ссылок в скобках соответствуют позициям из библиографического перечня в Приложении 3. Использовались предложенные ВОЗ определения при наличии таковых).

Критерии приемочного контроля (acceptance criteria) – заданные критерии оценки результатов мониторинга технологического процесса или проведения испытания. Описание этих критериев дается в протоколе по валидации или квалификации, и удовлетворение таким критериям является обязательным, чтобы считать технологический процесс или оборудование соответственно валидированным или аттестованным. (19)

Точность (accuracy) – категория правильности, выражающая степень соответствия величины, которая считается приемлемой либо в качестве допустимого истинного значения (локального стандарта), либо принятого справочного значения (международного норматива, например фармакопейного стандарта), расчетному значению (средней величине), которая была получена в результате неоднократно проведенных испытаний. Точность служит отражением систематических погрешностей. (7)

Аналитический метод (analytical procedure) – аналитический метод имеет отношение к порядку проведения анализа. В нем должны быть детально изложены все этапы проведения каждого аналитического испытания. Такой тест предусматривает наличие следующих слагаемых (но не обязательно только этих): образца для исследования, процедур подготовки эталонного препарата/препарата сравнения и реактивов, порядка использования аппаратуры, получения калибровочной кривой, использования рецептурного состава для необходимых расчетов и т.д. (33)

Систематическая ошибка (bias) – отклонение наблюдаемого среднего значения по данным аналитического метода от истинного (номинального) значения. Систематическая ошибка может быть положительной (обуславливая получение завышенных результатов) или отрицательной (обуславливая получение заниженных результатов). Кроме того, при отсутствии какой-либо разницы между средним и номинальным значением величина систематической ошибки равна нулю. (4)

Калибровка (calibration) – комплекс действий, посредством которых в контролируемых условиях устанавливается взаимосвязь между показаниями измерительного прибора или измерительной системы (особенно при взвешивании), включая системы регистрации и контроля, или между величинами, полученными при определении параметров материала, по результатам сравнения с соответствующими известными параметрами контрольного эталона. Должен быть задан интервал значений, в пределах которого результаты измерений будут считаться приемлемыми. (39)

Контроль за внесением изменений (change control) – формальный процесс, в соответствии с которым авторами изменений, вносимых в оборудование, производственные системы, порядок действий или технологические процессы, являются индивидуумы или рабочие коллективы с намерением реализовать эти изменения. Имевшие место изменения подлежат экспертизе высококвалифицированными специалистами службы обеспечения качества или других соответствующих структур с тем, чтобы уточнить, скажутся ли они на состоянии валидации или квалификации. Экспертам по оценке следует сделать заключение относительно целесообразности проведения валидации производственной системы или принятия других мер, необходимых для поддержания статуса валидированной системы. (19)

Коэффициент смешанной корреляции (coefficient of determination (R^2)) – отношение отклонений от номинальной величины к полному отклонению, наглядно продемонстрированное с помощью эмпирического моделирования. Чем больше такой коэффициент, тем точнее подбор эмпирических данных. Если эмпирическая модель характеризуется как линейная, то данный коэффициент соответствует квадрату коэффициента смешанной корреляции. (4)

Коэффициент вариации/изменчивости (coefficient of variation (CV)) – относительное изменение, выраженное в процентах в пределах набора численных значений по отношению к их средней величине. CV нередко называют относительным среднеквадратическим отклонением (relative standard deviation (RSD)). (4)

Контроль (control) – понятие контроля можно сравнить с чем-то, что не известно по составу, причем все механизмы контроля подлежат анализу в одни и те же сроки, при одних и тех же условиях проведения испытаний и с использованием одного и того же метода. Результаты таких испытаний служат для расчета среднего и среднеквадратического отклонения теста. Методы контроля предназначены для измерения точности. (4)

Коэффициент корреляции (correlation coefficient (r)) – квадратный корень коэффициента смешанной корреляции. Представляет собой степень приближения результатов наблюдений к прямой линии. Чем ближе данный коэффициент к ± 1 , тем устойчивее линейная зависимость. (4)

Критические участки (critical areas) – участки, в пределах которых прошедшие стерилизацию препараты или первичные контейнеры/укупорочные материалы находятся под воздействием внешней среды. (32)

Критический параметр (critical parameter) – рабочий параметр, характеризующий специфику условий, в которых происходит изготовление препарата и которые подлежат регулированию с тем, чтобы получить препарат с заданными или установленными характеристиками. (19)

Критический процесс (critical process) – процесс, который может вызвать отклонение в параметрах качества фармацевтического препарата. (39)

Критические поверхности (critical surfaces) – поверхности, которые соприкасаются с прошедшим стерилизацию препаратом или первичными контейнерами/укупорочными материалами. (32)

D-величина (D value) – время (в минутах) при определенной температуре, необходимое для уменьшения популяции микроорганизмов на 90 %. (32)

Стабильность при замораживании/оттаивании (freeze/thaw stability) – проведение валидации способности пробы конкретного лекарственного средства подвергаться многократному процессу замораживания и оттаивания. Отдельно взятую пробу лекарственного средства замораживают и оттаивают множество раз. После каждого цикла замораживания/оттаивания отбирают равные по объему (аликвотные) пробы. Эта процедура повторяется до тех пор, пока не будет получен ряд последовательных заморозок/разморозок по нарастающей от 0 до 5 раз. Все аликвотные пробы анализируются трижды, а полученные величины сравнивают между собой для определения стабильности лекарственного состава. (21)

Метод выборочного контроля «от первого до последнего» (front-to-back) – аликвотные пробы, взятые из одного образца, анализируют при разных физических положениях опыта; т.е. период проведения анализа разносится (по времени), будучи близким или отдаленным по отношению к моменту анализа контрольных проб. Полученные данные сравнивают, чтобы определить, влияет ли очередность анализа проб в пределах одного и того же опыта на кучность экспериментальных данных. (21)

Монтажная квалификация (installation qualification (IQ)) – документированная верификация того, что в период монтажа технологическое оборудование и производственные системы (т.е. вспомогательные системы или инженерные сети и коммуникации) соответствуют рекомендациям фирмы-изготовителя, а также техническому заданию на разработку, техническим параметрам/характеристикам системы и соответствующим обозначениям и кодам. (19)

Промежуточная сходимость (измерений) (intermediate precision) – промежуточная сходимость измерений проявляется в разбросе результатов, полученных разными лабораториями. Испытания, проводимые в разные дни, разными лаборантами-химиками, на разном оборудовании и т.п. (33)

Внутрианалитическая сходимость (intra-assay precision) – воспроизводимость результатов испытаний также называется внутрианалитической сходимостью. (33)

Предел чувствительности (limit of detection (LOD)) – минимальное количество анализируемого вещества в пробе, которое может быть обнаружено, но с достаточной точностью не определено в количественном отношении. LOD главным образом представляет собой параметр предельных испытаний. (7)

Предел количественного определения (limit of quantitation (LOQ)) – предел количественного определения отдельно взятого аналитического метода представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в пробе, которое можно количественно определить с приемлемой сходимостью и точностью измерений. Предел количественного определения является одним из параметров количественных анализов низких концентраций соединений в

тестируемых матриксах и, в частности, используется для определения нежелательных примесей и/или продуктов деградации. (33)

Линейность (linearity) – линейность аналитического метода заключается в возможности

получать с его помощью (в пределах определенного диапазона) результаты испытаний, которые прямо пропорциональны концентрации (количеству) анализируемого вещества в пробе. (7) (33)

Сохранение сходимости параметров препарата от серии к серии (lot-to-lot precision) – сходимость множества результатов измерений по одной и той же пробе, которая была проанализирована посредством серии испытаний с использованием разных серий материала, как например, аналитических компонентов, лабораторных животных и промысловых буферных растворов. (21)

Диапазон рабочих режимов (operating range) – диапазон рабочих параметров, который ограничен по верхнему и нижнему пределу и который считается допустимым применительно к валидированному процессу. (19)

Операционная (рабочая) квалификация (operational qualification (OQ)) – документированная верификация того, что технологическое оборудование и производственные системы функционируют в соответствии со спецификациями фирмы-изготовителя и требованиями к технологическому процессу, а также того, что на местах действуют соответствующие системы GMP (например, по подготовке кадров, калибровке, техническому обслуживанию и ремонту и т.д.). (19)

Избыточный процесс стерилизации (overkill sterilization process) – процесс, который оказывается достаточным, чтобы обеспечить не менее чем 12-значное логарифмическое сокращение численности микроорганизмов при достижении минимальной D-величины через 1 минуту. (32)

Эксплуатационная квалификация (performance qualification (PQ)) – документированное доказательство того, что технологическая операция, интегрированная производственная система в комплексе или аналитический метод функционирует согласно заданным параметрам, а также того, что такая операция, система или метод позволяет получить частично переработанный материал, препарат или результат испытаний, который неизменно соответствует спецификациям и требованиям, обозначенным в протоколе. Очень важно принять четкие и конкретные критерии приемочного контроля по каждому критическому параметру. (19)

Сходимость (измерений) (precision) – сходимость аналитического метода выражает степень соответствия (степень разброса результатов) между серией измерений, проведенных посредством многоступенчатого выборочного контроля одной и той же однородной пробы в заданных условиях. Близость результатов измерений можно рассматривать на трех уровнях – на уровне повторяемости, промежуточной сходимости и воспроизводимости результатов (q. v.). Анализ сходимости следует проводить с использованием однородных аутентичных проб. Однако, если невозможно получить однородную пробу, то такой анализ можно провести на основании искусственно созданных проб или образцового раствора. Сходимость аналитического метода, как правило, принято выражать в виде дисперсии, среднеквадратического отклонения или коэффициента

изменчивости серии результатов измерений. (33) Сходимость измерений служит отображением ошибок рандомизации. (7)

Система технологического процесса (process system) – определенное сочетание технологического оборудования, стандартного порядка действий и вспомогательных систем (например, HVAC, подача воздуха, регулирование условий внешней среды и т.п.), которые объединены с целью обеспечить функционирование конкретного процесса. В стандартный порядок действий входят мероприятия по соблюдению принципов GMP (например, подготовка кадров, калибровка, техническое обслуживание и ремонт), которые необходимо предусмотреть и проводить на практике, создавая благоприятные условия для соблюдения установленных требований. (19)

Перспективная валидация (prospective validation) – реализация и документальное оформление заранее утвержденного протокола проведения испытаний в подтверждение того, что технологический процесс соответствует своему предназначению до того, как произойдет выпуск серии готового препарата для дальнейшего распространения. С этой целью необходимо иметь не менее трех серий препарата. Если выпуск серии препарата происходит в сокращенном объеме, то каждая серия должна составлять не менее одной десятой от объема производственной серии препарата или 100 тыс. единиц продукции, что соответствует большему размеру. (19)

Протокол (protocol) – документально оформленный план, который подлежит экспертной оценке и утверждению до того, как начнется его реализация в целях тестирования технологического процесса, производственной системы или единицы оборудования. После выполнения такой протокол и приведенные в нем результаты служат документальным подтверждением соответствия технологического процесса своему предназначению. (19)

Достоверный допустимый диапазон (proven acceptable range (PAR)) – интервал колебания рабочего параметра, в пределах которого наглядно показано и документально оформлено то обстоятельство, что технологический процесс неизменно позволяет выпускать препарат приемлемого качества. PAR должен включать в себя заданный рабочий диапазон и может выходить за пределы последнего. Его расчет должен быть проведен на этапе разработки технологического процесса и продемонстрирован при валидации. Амплитуда колебания PAR может быть увеличена в течение жизненного цикла изделия на основании соответствующего протокола по валидации, подтверждающих данных и документов. (19)

Квалификация (аттестация) (qualification) – документально оформленная процедура, которая наглядно демонстрирует, что единица оборудования или технологический процесс надлежащим образом спроектированы, смонтированы и находятся в эксплуатации. (19) (Как правило, валидация оборудования проводится посредством монтажной и операционной квалификации, а валидация систем – посредством монтажной, операционной и эксплуатационной квалификации. Понятия «Валидация технологического процесса» и «Эксплуатационная квалификация» нередко используются как синонимы).

Диапазон (range) – диапазон контрольной процедуры представляет собой интервал

колебания между верхним и нижним параметром анализируемого объекта (включая эти параметры), для определения которых данная процедура была наглядно продемонстрирована как пригодная, если судить по сходимости, точности и линейности результатов измерений при условии использования метода в полном соответствии с его описанием. (7)

Контрольный эталон (reference standard) – любой материал с известной идентичностью и степенью чистоты или специфической активностью. Официальным контрольным эталоном считается такой, который получен из официального источника, например, из BP или USP или от ВОЗ. Допускается получение локального контрольного эталона посредством уточнения его параметров идентичности и степени чистоты или специфической активности в сравнении с официальным контрольным эталоном либо путем определения абсолютной степени чистоты с использованием других методов. В зависимости от предполагаемой области применения (в количественном или качественном отношении) и характера проводимого анализа большая или меньшая степень чистоты считается приемлемой. (4)

Повторяемость (repeatability) – повторяемость служит выражением сходимости при одних и тех же условиях, а именно: тот же лаборант-химик, та же аппаратура, короткий промежуток времени, идентичные реактивы. (7)

Воспроизводимость (reproducibility) – служит выражением сходимости при разных условиях, например связанных с проведением испытаний на базе разных лабораторий; с применением реактивов, полученных из разных источников; при участии разных лаборантов-химиков; в разные дни; с использованием аппаратуры, выпущенной разными фирмами-изготовителями и т.д. (7)
Воспроизводимость служит выражением сходимости результатов испытаний, полученных разными лабораториями (используется при совместных исследованиях; обычно применима в отношении стандартизации методологии). (33)

Повторная валидация (revalidation) – верификация правильности работы метода после внесения изменений в материал, который анализируется на предмет пригодности к используемой методологии. Внесенные изменения не должны оказывать негативного влияния на получаемые результаты по отношению к результатам работы исходного метода. (4)

Робастность (robustness) – см. устойчивость (ruggedness)

Устойчивость (к нарушению исходных предпосылок) (ruggedness) – степень воспроизводимости результатов испытаний, полученных путем анализа одних и тех же проб при самых различных комбинациях в незначительных отклонениях от стандартных условий проведения теста, например, при колебании температуры проведения анализа, меняющихся составах подвижной фазы, разной скорости потока или разных объемах впрыскивания. Устойчивость выражается в результатах тестирования рабочих параметров и параметров внешней среды анализируемого метода. Понятие «устойчивость» также допускает более широкое толкование, которое апробируется в рамках сравнительного исследования, в частности, в случае недостаточной чувствительности результатов в связи с имевшими место изменениями в

оборудовании, работе лаборатории и при смене лаборанта-химика.

Устойчивость также известна как робастность. (4)

Избирательность (selectivity) – см. специфичность (specificity).

Чувствительность (sensitivity) – применительно к физико-химическим анализам этот параметр отражает способность выявлять незначительные отклонения в концентрации (отношение сдвига в чувствительности метода к изменению концентрации анализируемого вещества или к наклону аналитической калибровочной кривой).

Если речь идет об анализах, не относящихся к категории физико-химических (в частности, о биологических исследованиях), то под этим термином подразумевается встречаемость получаемых истинно-положительных результатов, когда в опыт берут животных с известным заболеванием или состоянием. (4)

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Истинно-положительная}}{\text{Истинно-положительная} + \text{ложноположительная}} \times 100$$

Специфичность (specificity):

- 1) Специфичность это способность давать предельно ясную оценку анализируемому веществу в составе компонентов, присутствие которых вполне вероятно. Обычно такие компоненты могут состоять из нежелательных примесей, продуктов деградации, межклеточного материала и т.п. Данное определение диктует проведение следующих анализов:
Анализ на идентичность (identity test) проводится для обеспечения идентичности анализируемого вещества.
Анализы на степень чистоты (purity tests) проводятся для гарантии того, чтобы применяемые аналитические методы позволяли точно определять содержание нежелательных примесей в анализируемом веществе, т.е. с такими анализами связано определение концентрации субстанций, тяжелых металлов, остаточного количества растворителей и т.д.
Количественный анализ (assay) (измерение дозировки или специфической активности) делается для получения точного результата, на основании которого можно с уверенностью судить о дозировке или специфической активности анализируемого вещества в пробе. (33)
- 2) Специфичность метода заключается в способности с достаточной точностью и специфичностью измерять содержание анализируемого вещества в составе компонентов, присутствие которых вполне вероятно в том же межклеточном материале. Тот или иной метод может быть «специфичным» по одному или нескольким компонентам в составе смеси, но оказаться «неспецифичным» по другим компонентам. Довольно часто специфичность принято выражать как степень систематической ошибки в результатах исследования, полученных путем анализа проб, содержащих добавочные нежелательные примеси, продукты деградации, родственные химические соединения или ингредиенты плацебо, по сравнению с результатами исследования проб, которые не содержат добавочных субстанций. Систематическая ошибка может быть выражена как разница в результатах количественного анализа по двум группам проб. Специфичность является показателем степени взаимного

влияния (или отсутствия такового) при анализе сложных по составу проб. (4)

Среднеквадратическое отклонение (standard deviation (SD)) – квадратный корень дисперсии. (4)

Стерилизационный фильтр (для жидкости) (sterilization filter (for liquid)) – фильтр, который при прохождении через него микроорганизмов *Pseudomonas diminuta* при их минимальной концентрации 10^7 на см^2 площади фильтра, способен обеспечить стерильный фильтрат. (32)

Методика испытаний (test procedure) – под методикой испытаний подразумеваются все действия, необходимые для тестирования анализируемого вещества, а именно: подготовка для исследования образца, эталонных субстанций или препаратов и реактивов; использование аппаратуры, калибровочной кривой, рецептурного состава для расчетов; определение количества реплик эксперимента и стандартного порядка действий по дублирующим испытаниям и т. д. (7)

Правильность (trueness) – точность иногда носит название правильности. (18, 33)

План мероприятий по валидации (validation plan) – документально оформленный план (основной план мероприятий по валидации), в котором дается описание политики, теоретической основы, стратегии и методологии проведения валидации объекта, технологического процесса или изделия. Такой план может использоваться в качестве краткого резюме для внутреннего пользования сотрудниками компании или для ознакомления специалистов по нормативному контролю с проектом по валидации. В плане должны быть определены не только функциональные обязанности сотрудников, но и приведены перечни оборудования и технологических процессов, которые подлежат квалификационным испытаниям и валидации. К этому документу могут прилагаться сетевые графики проведения комплекса мероприятий по валидации. (19)

Программа мероприятий по валидации (validation program) – целенаправленные усилия, целью которых является создание гарантии того, что все оборудование успешно прошло квалификационные испытания, а технологические процессы – валидацию, и что такие квалификационные испытания и мероприятия по валидации соответствуют современным требованиям, предъявляемым к практике организации промышленного производства, а также нормативным требованиям. (19)

Валидация (validation) - документально оформленное действие, целью которого является демонстрация того, что всякая операция, процесс, единица оборудования, материал, вид деятельности или система действительно позволяют добиться ожидаемых результатов. (39)

Дисперсия (variance (Var)) – характеристика разброса точек вокруг своего среднего значения. Среднеквадратическое отклонение, т.е. квадратный корень дисперсии, также используется как характеристика дисперсии. (4)

Наихудший случай (worst case) – ряд состояний, охватывающих верхние и нижние

технологические ограничения и обстоятельства, в том числе предусмотренные стандартным порядком действий, которые, в сравнении с идеальными условиями, сопряжены с наибольшей вероятностью возникновения технологических сбоев или выпуска некачественной продукции. Такие состояния не обязательно вызывают технологический сбой или приводят к выпуску некондиционной продукции. (32)

Приложение 5: Варианты валидационных протоколов, предоставленных одной из фирм-изготовителей вакцин

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории

- 1) Основной план мероприятий по валидации для Предприятия по производству вакцин
- 2) Валидация процессов санитарной очистки с использованием тампонов для определения остаточного белка
- 3) Основное досье по мероприятиям, связанным с валидацией стерильности розлива с использованием питательной среды на трипсинизированном соевом бульоне
- 4) Требования, предъявляемые к валидационным испытаниям в области контроля качества ...

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории

1) Основной план мероприятий по валидации для Предприятия по производству вакцин

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ Стандартный порядок действий

Отдел: Изготовление вакцин/ Обеспечение качества	Пересмотр: 1	СПД №: 11GN018
Составлен: В. Rost & D.Povey	Дата: 5 апреля 1995 г.	Вместо: 20/01/94
Одобрено Отделом:	Дата:	Дата вступления в силу:
Одобрено Отделом QA:	Дата:	Стр. 1 из 9
Порядок действий: Основной план мероприятий по валидации для Предприятия по производству вакцин		

I. ЦЕЛЬ

В результате переоснащения Предприятия по производству вакцин будут созданы необходимые условия для подачи воздуха, качество которого будет соответствовать определенному Классу чистоты, а также для работы производственной зоны с более четким разграничением технологических процессов по Классу чистоты. В предложенном Основном плане мероприятий по валидации дано описание типов валидационных испытаний, которые предстоит провести.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Данный план имеет прямое отношение к функционированию Предприятия по выпуску вакцин при MRNBL. В План мероприятий по валидации включены валидационные испытания, которые необходимы для обеспечения работы Предприятия, включая его инженерные сети, коммуникации и технологическое оборудование, в связи с производством лицензированных препаратов.

III. ОБЯЗАННОСТИ

В обязанности Инженерно-технического отдела входит координация деятельности подрядчиков и инженерно-технических работников при проведении работ по переоборудованию производства, а также в связи с монтажной (IQ) и операционной квалификацией (OQ).

В обязанности Отдела изготовления вакцин входит взятие пробных образцов и их доставка в Отдел контроля качества в соответствии с условиями проведения той или иной эксплуатационной квалификации (PQ) и положениями соответствующего варианта СПД по валидации (см. раздел VI).

В обязанности Отдела контроля качества входит тестирование отобранных проб и доведение полученных результатов испытаний до сведения не только специалистов Отдела изготовления вакцин, но и Отдела обеспечения качества.

В обязанности специалиста по обеспечению качества входит координация действий по оформлению рабочей документации и комплектации досье с материалами по валидации. По каждому конкретному разделу валидации сотрудники Отдела QA и Отдела изготовления вакцин согласовывают между собой критерии приемочного контроля, которые должны быть отражены в СПД.

В обязанности руководителя Отдела изготовления вакцин, менеджера по QA, заместителя директора предприятия по вопросам управления качеством и либо заместителя директора, либо директора предприятия входит рассмотрение и утверждение упомянутых валидационных испытаний (представленных в виде документов на титульном листе IPQA-007).

IV. **ОБОРУДОВАНИЕ**

По мере необходимости в зависимости от типа валидации.

V. **ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ**

Все валидационные испытания проводятся в соответствии с общими рекомендациями СПД № 11GN009 «Основной план мероприятий МРНВЛ по валидации». Процедуры монтажной квалификации и операционной квалификации проводятся согласно общим форматам, описание которых дано в вариантах СПД № 11GN011 и № 11GN012 в дополнение к особым положениям, действие которых распространяется на каждый раздел.

A. Валидационные испытания инженерных сетей и коммуникаций: система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC).

1. *Монтажная квалификация (IQ):* Система HVAC подлежит тестированию, наладке и балансировке на основании архитектурного проекта и требований к производственным характеристикам предприятия. Эти работы будут выполнены подрядчиками (фирмой Crown), как предписано в документе SMMA № 15990.
2. *Операционная квалификация (OQ):* Операционная квалификация HVAC проводится сторонней фирмой, которая будет известна позднее. Аттестация системы будет проходить по следующим параметрам:
 - a. Давление перепада воздуха
 - b. Скорость потока воздуха
 - c. Регулирование температуры
 - d. Относительная влажность
 - e. Количество жизнеспособных и нежизнеспособных атмосферных частиц
3. *Эксплуатационная квалификация (PQ):* В течение двух недель работа предприятия будет находиться под наблюдением в статическом режиме для демонстрации надежности системы. Процесс тестирования предполагает ежедневное проведение мониторинга нежизнеспособных частиц и анализа одной воздушной пробы на жизнеспособные микроорганизмы по каждой системе HVAC (при каждодневной ротации служебных помещений). Если полученные данные окажутся приемлемыми, такая же серия испытаний будет проведена в течение двух недель в динамическом режиме. Перепады давления на всем предприятии будут контролироваться ежедневно.
4. *Программа проведения регламентных работ, калибровки и аудита (РКА):*
 - a. На предприятии действует программа мониторинга условий внешней среды, включая ежемесячный мониторинг нежизнеспособных атмосферных частиц и еженедельный мониторинг жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде в нормальном режиме работы производственного участка (10G001). Кроме того, составляется ежегодный график изменений характеристик внешней среды по

микробному обсеменению (QC СПД № D22). Любые манипуляции с препаратом в открытом виде подлежат мониторингованию на наличие нежизнеспособных атмосферных частиц.

- b. Сертификация и мониторинг состояния фильтров ХИПА проводится один раз в полгода силами внешнего подрядчика (11GN003).
 - c. Перепады давления воздуха контролируются ежедневно для обеспечения правильного распределения воздушных потоков. Калибровка манометров осуществляется в рамках программы MРНВL по калибровке приборов.
 - d. Контроль микроклимата, обеспечивающий регулировку температуры и относительной влажности, включен в программу ежеквартального технического обслуживания калибровочных устройств и предусматривает ведение журнала учета данных мониторинга.
- В. Валидационные испытания инженерных сетей и коммуникаций: Система ВДИ**
- 1. *Монтажная квалификация (IQ)*: Монтаж системы ВДИ, помимо действующей схемы, предусматривает дополнительную подачу капель. Монтажная квалификация порционной подачи капель ВДИ включает аттестацию трубопроводов и основывается на критериях по ВДИ, которые установлены техническим заданием на разработку.
 - 2. *Операционная квалификация (OQ)*: В основу OQ по ВДИ положен принятый порядок действий в отношении инженерно-технического оборудования (СПД № 11EN022).
 - 3. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: В рамках действующего ротационного процесса тестирования предусмотрена подача новой порции капель (QC СПД № D2a). Все капли воды должны проходить тестирование на микроорганизмы, эндотоксины, рН и температуру по ежедневной ротационной схеме в течение двух недель. Химические анализы проводятся еженедельно. Новые порции капель будут протестированы не менее трех раз в течение этого периода.
 - 4. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (РКА)*: Новые порции капель будут протестированы в соответствии с действующим СПД (QC СПД № D2a). Инженерно-технический отдел будет придерживаться данного порядка действий при проведении планово-предупредительного ремонта дистиллятора. Обводные трубопроводы дистиллятора и раздаточные обводные трубопроводы контролируются по температуре и теплопроводности в непрерывном режиме.
- С. Валидационные испытания инженерных сетей и коммуникаций: Система подачи сжатого технологического воздуха**
- 1. *Монтажная квалификация (IQ)*: Монтаж системы подачи сжатого воздуха, помимо действующей схемы, предусматривает наличие дополнительных воздушных каналов. Монтажная квалификация воздушных каналов для сжатого воздуха включает аттестацию трубопроводов и основывается на критериях по высокому давлению воздуха, которые установлены техническим заданием на разработку.

2. *Операционная квалификация (OQ)*: Операционная квалификация по сжатому воздуху предусматривает проверку функционирования работы воздушных каналов на надежность системы путем замера давления и сравнения этого параметра со временем и чистотой нагнетаемого воздуха.

3. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: Эксплуатационная квалификация предусматривает мониторинг давления в течение двух недель. Воздух будет мониториться на отсутствие примеси масла и обнаруживаемых концентраций углеводородов.
4. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (РКА)*: Программа РКА предусматривает ежедневный мониторинг надежности системы и надлежащего функционирования ее механических узлов. Реализована программа планово-предупредительного ремонта, включая ведение журнала учета регламентных работ и данных мониторинга (СПД № ' 18EN003, 18EN004 и 18EN005).

D. Валидационные испытания технологического оборудования: Холодильные камеры без Класса чистоты

1. *Монтажная квалификация (IQ)*: Квалификация монтажа холодильных камер проводится по электротехническим, механическим и конструкционным параметрам на основании архитектурного проекта и технических требований, предъявляемых к холодильным камерам такого типа.
2. *Операционная квалификация (OQ)*: Операционная квалификация холодильных камер проводится по электрическим параметрам и рабочим температурным диапазонам на основании требований к технологическому процессу.
3. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: Перед пуском в эксплуатацию холодильные камеры мониторируются по температуре в течение двух недель. Процесс мониторинга предусматривает запись температуры в непрерывном режиме, а также ежедневный контроль персоналом и регистрацию температуры внутри камеры по показаниям сертифицированных термометров.
4. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (РКА)*: По каждой холодильной камере обеспечивается регистрация рабочих параметров в непрерывном режиме при ежедневном мониторинге с участием персонала. Контроль микроклимата, обеспечивающий регулировку температуры и относительной влажности, включен в программу ежеквартального технического обслуживания калибровочных устройств и предусматривает ведение журнала учета данных мониторинга. Холодильные камеры включены в текущую программу ежеквартального мониторинга состояния термометров и холодильных камер. Предусмотрено использование действующей программы проведения планово-предупредительного ремонта (18EN001).

E. Валидационные испытания технологического оборудования: Холодильные камеры с Классом чистоты

1. *Монтажная квалификация (IQ)*: Квалификация монтажа холодильных камер проводится по электротехническим, механическим и конструкционным параметрам на основании архитектурного проекта и технических требований, предъявляемых к холодильным камерам такого типа.

2. *Операционная квалификация (OQ)*: Операционная квалификация холодильных камер проводится по электрическим параметрам и температуре. Рабочие диапазоны определяются на основании требований к технологическому процессу. Осуществляется другой внешней организацией, название которой будет известно позднее.

3. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: Перед пуском в эксплуатацию холодильные камеры мониторируются по температуре в течение двух недель. Процесс мониторинга предусматривает запись температуры в непрерывном режиме, а также ежедневный контроль персоналом и регистрацию температуры внутри камеры по показаниям сертифицированных термометров. Помимо этих мероприятий предусмотрен мониторинг жизнеспособных и нежизнеспособных атмосферных частиц по ротационной схеме использования служебных помещений, оборудованных системой HVAC (стр. 2).
4. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (PKA)*: По каждой холодильной камере обеспечивается регистрация рабочих параметров в непрерывном режиме при ежедневном мониторинге с участием персонала. Контроль микроклимата, обеспечивающий регулировку температуры и относительной влажности, включен в программу ежеквартального технического обслуживания калибровочных устройств и предусматривает ведение журнала учета данных мониторинга. Холодильные камеры включены в текущую программу ежеквартального мониторинга состояния термометров и холодильных камер. Предусмотрено использование действующей программы проведения планово-предупредительного ремонта (18EN001). Любые манипуляции с препаратом в открытом виде подлежат мониторингованию на наличие нежизнеспособных атмосферных частиц.

F. Валидационные испытания технологического оборудования: Термостаты

1. *Монтажная квалификация (IQ)*: Квалификация монтажа термостатов проводится по электротехническим, механическим и конструкционным параметрам на основании архитектурного проекта и требований к технологическому процессу.
2. *Операционная квалификация (OQ)*: Операционная квалификация термостатов проводится по электрическим параметрам и диапазону рабочих температур на основании требований к технологическому процессу.
3. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: Перед пуском в эксплуатацию термостат мониторируется по температуре в течение двух недель. Процесс мониторинга предусматривает запись температуры в непрерывном режиме, а также ежедневный контроль персоналом и регистрацию температуры внутри термостата по показаниям сертифицированных термометров.
4. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (PKA)*: По каждой единице термостата обеспечивается запись температуры в непрерывном режиме при ежедневной верификации последней персоналом, который занимается контролем температуры внутри термостата по показаниям сертифицированного термометра. Предусмотрено использование действующей программы проведения планово-предупредительного ремонта (18EN007). Термостаты включены в текущую программу ежеквартального мониторинга состояния сертифицированных термометров и термостатов. Ведется журнал

учета мероприятий по техническому обслуживанию и ремонту оборудования, а также по его санитарной очистке.

G. Валидационные испытания технологического оборудования: Биобезопасные вытяжные шкафы (BSC) и вытяжные колпаки с Классом чистоты 100

СПД №: 11GN018

Пересмотр: 1

Стр. 6 из 9

Порядок действий: Основной план мероприятий по валидации для Предприятия по производству вакцин

1. *Монтажная квалификация (IQ)*: Монтажная квалификация любых вытяжных шкафов или колпаков включает перечень электротехнических требований, основу которых составляют спецификации фирм-изготовителей.
2. *Операционная квалификация (OQ)*: Операционная квалификация предусматривает проверку исправности штепсельных розеток, источника ультрафиолетового излучения, системы сигнализации и систем, обеспечивающих ламинарный поток воздуха.
3. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: Эксплуатационная квалификация предусматривает наличие графика изменения скорости воздушного потока, тестирование герметичности и целостности фильтров. Эти работы проводятся сторонней организацией (11GN003).
4. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (РКА)*: Программа РКА включает план проведения сертификационных испытаний по контракту с компанией, специализирующейся по тестированию оборудования (11GN003). Вытяжные шкафы и колпаки подлежат ежегодному тестированию на наличие жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде и на поверхности объектов, а также нежизнеспособных атмосферных частиц. По каждому вытяжному шкафу и колпаку ведется журнал учета регламентных работ, мероприятий по санитарной очистке и интенсивности эксплуатации. Валидационные испытания качества санитарной очистки проводятся в рамках комплексных мероприятий по санитарной очистке вытяжного колпака в производственном помещении технологической очистки анатоксина. Все манипуляции в вытяжном шкафу или под вытяжным колпаком с препаратом в открытом виде предполагают мониторинг путем тестирования на наличие нежизнеспособных атмосферных частиц и жизнеспособных микроорганизмов на поверхности объектов.

H. Валидационные испытания технологического оборудования: Высокоскоростная центрифуга фирмы Sorvall

1. *Монтажная квалификация (IQ)*: Монтажная квалификация центрифуги включает перечень электротехнических требований.
2. *Операционная квалификация (OQ)*: Операционная квалификация предусматривает контроль работы электрического таймера и проверку соответствия температурного режима требованиям процесса центрифугирования.
3. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: Центрифуга будет включена как минимум три раза и контролироваться на соответствие требованиям к технологическому процессу времени, скорости и температуры центрифугирования.

4. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (РКА)*: Программа регламентных работ и калибровки проводится по контракту с фирмой-изготовителем. Ведется журнал учета регламентных работ, мероприятий по санитарной очистке и интенсивности эксплуатации оборудования. Валидационные испытания качества санитарной очистки проводятся в рамках комплексных мероприятий по санитарной очистке центрифуги, используемой для очистки анатоксина.

I. Валидационные испытания технологического оборудования: Весы

1. *Эксплуатационная квалификация (PQ)*: Сертификационные испытания весов проводятся по контракту с компанией, специализирующейся по тестированию оборудования, после монтажа и в дальнейшем на ежегодной основе (11GN003).
2. *Программа регламентных работ, калибровки и аудита (РКА)*: Ежедневно перед применением любых весов в производственных целях последние подлежат проверке с использованием эталонной гири. По каждому весам ведется журнал учета регламентных работ, мероприятий по санитарной очистке и интенсивности эксплуатации.

J. Валидационные испытания технологического оборудования: Контрольно-измерительные приборы

Калибровка всех контрольно-измерительных приборов проводится на регулярной основе по графику в соответствии с планом мероприятий Отдела QA по калибровке оборудования.

K. Валидация предприятия и технологического процесса по серии опытов с питательной средой

1. До того, как запустить серийное изготовление вакцины в производственной зоне, валидация процесса составления окончательного рецептурного состава проводится с учетом результатов посева на трипсинизированном соевом бульоне (ТСБ) на участке составления рецептуры.
2. Первые три серии по каждому компоненту (дифтерийному, столбнячному и цельноклеточно-коклюшному) подлежат выдержке в карантине и тестированию в соответствии с действующими вариантами СПД. По мере подтверждения соответствия этих серий критериям приемочного контроля разрешается их отпуск с карантинного склада для дальнейшей переработки.

L. Технологические сбои и отклонения от установленной процедуры

Технологические сбои и отклонения от какого-либо СПД, связанного с настоящим Планом по валидации, будут рассматриваться в соответствии с положениями СПД № 01GM014 «Отчетность о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры и предпринятых мерах».

M. Контроль за внесением изменений

Контроль за внесением изменений в связи с серьезным пересмотром данного Плана проводится в соответствии с положениями СПД № 01QA009 «Контроль за внесением изменений».

N. Расследования

Любой раздел вышеперечисленных или смежных валидационных испытаний (см. раздел VI), которые не удовлетворяют техническим условиям, подлежит расследованию

с участием специалистов Отдела QA (01QA007), включая принятие последующих корректирующих мер.

О. Обучение и профессиональная подготовка сотрудников предприятия

Все операторы участка по производству вакцин проходят курсы обучения правилам ведения технологического процесса.

VI. ТЕХНИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

- А. Каждый раздел, о котором говорится в этом документе, снабжен ссылками на соответствующий вариант Стандартного порядка действий и предполагает использование стандартных учетных форм по документальному оформлению, если это требуется, процесса валидации. Представляется необходимым составить следующие варианты СПД:
1. PQ по системе HVAC – Отдел изготовления вакцин
 2. IQ/OQ по холодильным камерам – Инженерно-технический отдел
 3. IQ/OQ по холодильным камерам с Классом чистоты – Инженерно-технический отдел
 4. PQ по всем холодильным камерам и термостатам – Отдел изготовления вакцин
 5. Мониторинг графиков температурного режима выпуска вакцин – ежедневно и еженедельно для всего предприятия – Отдел изготовления вакцин
 6. IQ/OQ по термостатам – Инженерно-технический отдел
 7. IQ/OQ по биобезопасным вытяжным и ламинарным шкафам – Отдел изготовления вакцин и Инженерно-технический отдел
 8. Программа мониторинга по всем вытяжным шкафам и колпакам, смонтированным на предприятии по выпуску вакцин (ведение журнала учета мероприятий по санитарной очистке, интенсивности эксплуатации, техническому обслуживанию и ремонту) – Отдел изготовления вакцин и Отдел обеспечения качества
 9. IQ/OQ по центрифугам – Отдел изготовления вакцин и Инженерно-технический отдел
 10. PQ/мониторинг состояния центрифуг – Отдел изготовления вакцин
 11. Планово-предупредительный ремонт термостатов – Инженерно-технический отдел
 12. Мониторинг состояния весов – ежедневно и в зависимости от интенсивности эксплуатации всех весов на предприятии + журнал учета интенсивности эксплуатации – Отдел изготовления вакцин
 13. Периодичность калибровки контрольно-измерительных приборов – Отдел обеспечения качества
 14. Порядок проведения регламентных работ дистиллятора/системы ВДИ – Инженерно-технический отдел
 15. Валидация качества санитарной очистки вытяжных шкафов, используемых для очистки анатоксина – Отдел изготовления вакцин и Отдел обеспечения качества
 16. Валидация качества санитарной очистки центрифуги, используемой для очистки анатоксина – Отдел изготовления вакцин и Отдел обеспечения качества
 17. Обучение и подготовка персонала для работы на новом предприятии – Отдел изготовления вакцин
 18. Валидация серии испытаний на основании результатов посева на ТСБ – Отдел изготовления вакцин и Отдел обеспечения качества
 19. Ежеквартальный мониторинг температурных графиков – Отдел контроля качества

В. Могут быть разработаны следующие варианты СПД, которые еще не прошли этап пересмотра.

1. СПД № 01GN014 «Отчетность о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры и предпринятых мерах»
2. СПД № 01QA007 «Подготовка заключений о результатах проведения бактериологических лабораторных исследований (BLI)»
3. СПД № 01QA009 «Контроль за внесением изменений»
4. СПД № 11EN022 (E-040) «Операционная и эксплуатационная квалификация раздаточных обводных трубопроводов для горячей ВДИ»

СПД №: 11GN018

Пересмотр: 1

Стр. 9 из 9

Порядок действий: Основной план мероприятий по валидации для Предприятия по производству вакцин

5. СПД № 11GN003 «Калибровка оборудования бактериологических лабораторий сторонними организациями»
6. СПД № 11GN009 «Основной план мероприятий МРНВЛ по валидации» плюс стандартная учетная форма по ведению технологического процесса IPQA-007 «Утверждение мероприятий по валидации»
7. СПД № 11GN010 «Системы управления по калибровке – вопросы эксплуатации, технического обслуживания/ремонта и обеспечения безопасности»
8. СПД № 11GN011 «Монтажная квалификация»
9. СПД № 11GN012 «Операционная квалификация»
10. СПД № 18EN001 «Планово-предупредительный ремонт систем кондиционирования воздуха и холодильного оборудования»
11. СПД № 18EN003 (E-048) «Планово-предупредительный ремонт воздушных компрессоров фирмы Ingersoll-Rand»
12. СПД № 18EN004 (E-049) «Планово-предупредительный ремонт воздушных компрессоров фирмы Sullair»
13. СПД № 18EN005 (E-050) «Планово-предупредительный ремонт сушильных аппаратов фирмы Van-Air»
14. СПД № 18EN007 «Планово-предупредительный ремонт корпусных сушильных аппаратов и систем, не связанных с искусственным охлаждением»
15. QC СПД D2a «Тестирование качества воды»
16. QC СПД D22 «Программа ежегодного мониторинга условий внешней среды на обсеменение жизнеспособными микроорганизмами производственных зон»
17. VAC СПД № 10G001 «Программа ежемесячного мониторинга условий внешней среды на обсеменение жизнеспособными и нежизнеспособными микроорганизмами»

С. Документы аналогичного содержания

1. Документ SMMA № 15990 «Тестирование, настройка и балансировка».
2. План мероприятий сторонней фирмы по OQ вытяжных шкафов и колпаков.
3. Техническая литература хранится в основном наборе документов по оборудованию, за комплектацию которого отвечает инженер по валидации, чья кандидатура станет известна позднее.

VII. ХРОНОЛОГИЯ ПЕРЕСМОТРОВ

Пересмотр №	Дата вступления в силу	Изменение
Новый вариант		Новые документы: 11G001, 11G002 и 11W001
1		Три сводных документа, оформленных в виде Основного плана мероприятий по валидации

2) Валидация процессов санитарной очистки с использованием тампонов для определения остаточного белка

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
Стандартный порядок действий

Отдел: Контроль качества	Пересмотр: А	СПД №: С-26
Составлен: R. Anderson	Дата: 3/95	Вместо: 1/94
Одобрено Отделом:	Дата: 3.3.95	Стр. 1 из 3
Одобрено Отделом QA:	Дата: 3.3.95	Дата вступления в силу: 3.3.95
Порядок действий: Валидация процессов санитарной очистки с использованием тампонов для определения остаточного белка.		

I. ЦЕЛЬ

Качество санитарной очистки оборудования, используемого при производстве иммуноглобулинов или вакцин, подлежит валидации с тем, чтобы гарантировать эффективное удаление белков, эндотоксинов, микроорганизмов и чистящих средств. Возможно, что наиболее важная цель санитарной очистки заключается в удалении остаточного количества белков с оборудования. Описание высокочувствительного метода определения остаточного белка приведено в СПД QC-A28; в этом же СПД разъясняется метод взятия смывов с поверхности оборудования для анализа на белок.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Данный вариант СПД может использоваться любым производственным подразделением или лабораторией предприятия, функциональная задача которой состоит в валидации процесса санитарной очистки на месте (СIP) или санитарной очистки снаружи (COP) по удалению белковой контаминации.

III. ОБЯЗАННОСТИ

Каждое производственное подразделение, включая отделы плазменного фракционирования, изготовления и розлива вакцин, а также лаборатории предприятий, несет ответственность за соблюдение этого СПД при валидации или мониторинге качества санитарной очистки. В обязанность Отдела QC входит проведение анализов смывов на белок и передача полученных данных в соответствующий отдел.

IV. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование

1. Тампоны для взятия смывов от фирмы Arnold Daniel Cohen, Co., Бедфорд, штат Массачусетс (617) 275-2646, № по каталогу 36060.
2. Стерильные полипропиленовые пробирки, снабженные завинчивающимся колпачком, емкостью 11 мл.

Порядок использования тампонов при валидации или мониторинге качества санитарной очистки.

1. Протереть тампоном влажную поверхность, которая должна быть протестирована. Тампоном, смоченным ВДИ, следует пользоваться при взятии проб с сухой поверхности. Участок поверхности площадью 100 см² (10 см по краю) подлежит равномерной обработке тампоном путем ощутимого надавливания. Для замера обрабатываемой поверхности можно воспользоваться шаблоном, изготовленным из диапозитивной пленки для эпидиаскопа.

СПД № С-26

Пересмотр: А

Стр. 2 из 3

Порядок действий: Валидация процессов санитарной очистки с использованием тампонов для определения остаточного белка.

2. Поместить тампон в стерильную полипропиленовую пробирку на 11 мл с завинчивающимся колпачком. Не доливать какой-либо жидкости в пробирку.
3. Написать на пробирке идентификационный номер пробы, дату и время взятия смыва и передать в Отдел QC вместе с учетной формой технологического процесса, в которой представлен перечень всех проб и оставлено свободное место для записи результатов анализа в целях QC. Можно использовать предлагаемую учетную форму IPQC-005, если нет специально разработанной стандартной формы.
4. Представить три неиспользованных тампона в пробирках, которые будут использоваться в качестве холостой пробы.

Проведение анализа Отделом QC

1. Долить в каждую пробирку 1.5 мл 1.0 % додецилсульфата натрия (SDS), растворенного в солюбилизующем реагенте 50 ммоль Na₃PO₄.
2. Встряхнуть пробирку с тампоном и солюбилизующим реагентом. Выдержать тампон в реагенте в течение одного часа.
3. Вновь встряхнуть пробирку и удалить тампон из раствора. Отжать тампон, прижав его к стенкам пробирки. Провести анализ 1 мл раствора на белок по методу, описание которого приведено в QC СПД А29.
4. Зафиксировать результаты анализа на учетной форме, приложенной к образцам для исследования.

V. ТЕХНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Содержание белка в проанализированном материале смывов должно быть в пределах технических требований, установленных каждым производственным подразделением и Отделом QA. Содержание белка в технических требованиях может быть выражено в мкг белка на 100 см² поверхности объектов.

VI. УЧЕТНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

Представить заполненную учетную форму на проверку. Сделать копию просмотренной учетной формы и приложить ее к полученным результатам анализа ВСА на белок; хранить в тетради для рабочих записей с результатами анализов ВСА в лабораториях Отдела QC. Отправить проверенные результаты в соответствующее производственное подразделение.

VII. СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

M.A. Strege, J.J. Dougherty, W.R. Green, and A.L. Lagu (1994) Total Protein Analysis of Swab Samples for the Cleaning Validation of Bioprocess Equipment. BioPharm. Non. 1994 pp. 40-42.

VIII. ХРОНОЛОГИЯ ПЕРЕСМОТРОВ

Пересмотр №	Дата вступления в силу	Изменение
А	3.03.95	Замена ВДИ, используемой в качестве экстрагирующего растворителя, на 1.0 % раствор SDS в 50 ммоль Na ₃ PO ₄ . Замена обтирочной ткани, не оставляющей ворса, на закрепленные на стержне тампоны.

- 3) Основное досье по мероприятиям, связанным с валидацией стерильности розлива с использованием питательной среды на трипсинизированном соевом бульоне
-

МАССАЧУСЕТСКАЯ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –
Содержание основного досье

Препарат: Трипсинизированный соевый бульон

Серия № : ТСБ-

Розлив (дата): / / Val-G³

Розлив (дата): / / Val-G н/п

- A. Содержание
- B. Сводная учетная форма по серии
- C. Сводный протокол по валидации – Отдел розлива и распределения
- D. Сводный протокол по валидации – Отдел контроля качества
- E. Основное досье учетной документации по фракционированию
- F. Основное досье учетной документации по розливу и распределению
- G. Основное досье учетной документации по контролю качества
- I. Тестирование полуфабриката
1. Оповещение о готовности полуфабриката
 2. Акт проверки пробных образцов полуфабриката
 3. Стерильность
 4. Стимулирование роста
- II. Выпуск препарата для розлива
1. Документация на выпуск серии препарата для розлива/карты оповещения о статусе полуфабриката
 2. Формуляр выпуска серии препарата для розлива
- III. Завершающее тестирование
1. Стерильность/визуальный контроль
 2. Стимулирование роста по истечении 14 дней

³ Прим. переводчика:

Н. Основное досье учетной документации по вопросам контроля

1. Перечень учетной документации из основного досье по вопросам контроля
2. Завершающая стадия оформления основного досье

Пересмотр: 4/93	Вместо: 1/93	СПД №: В17	IPQC-097
Одобрено Отделом:	Дата: 3.08.93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 5.08.93

МАССАЧУСЕТСКАЯ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕТНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ИЗ ОСНОВНОГО ДОСЬЕ ПО
ВОПРОСАМ КОНТРОЛЯ

Препарат: ТСБ Серия № : _____ Розлив (дата): ___/___/___ Val-G _____
Розлив (дата): ___/___/___ Val-G _____ н/п

ИНИЦИАЛЫ/ДАТА ОКОНЧАНИЯ

- A. Сводный формуляр на серию препарата _____ / _____
- B. Сводный протокол по валидации Розлив и распределение _____ / _____
- C. Сводный протокол по валидации Отдел контроля качества _____ / _____
- D. Основное досье учетной документации по фракционированию _____ / _____
- E. Основное досье учетной документации по розливу и распределению _____ / _____
- F. Основное досье учетной документации по контролю качества _____ / _____

I. ТЕСТИРОВАНИЕ ПОЛУФАБРИКАТА

1. Дата взятия пробы _____ / _____
2. Стерильность _____ / _____
3. Стимулирование роста _____ / _____

II. ВЫПУСК ПРЕПАРАТА ДЛЯ РОЗЛИВА _____ / _____

III. ЗАВЕРШАЮЩЕЕ ТЕСТИРОВАНИЕ Val-G _____ Val-G _____ н/п

1. Стерильность/визуальный контроль _____

Val-G – валидация в рамках мероприятий, предусмотренных пунктом G.

2. Стимулирование роста по истечении 14 дней

Пересмотр: 4/93	Вместо: 1/93	СПД №: В17	IPQC-096
Одобрено Отделом:	Дата: 3.08.93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 5.08.93

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
СВОДНАЯ УЧЕТНАЯ ФОРМА ПО СЕРИИ ТСБ

СЕРИЯ ПОЛУФАБРИКАТА ТСБ №: _____

Номер цикла фракционирования ТСБ: _____ Общий объем: _____

Дата готовности раствора: _____ Дата стерилизации: _____

Данная серия препарата была подготовлена согласно одобренным методам. Производственная документация была проверена на правильность и комплектность.

ОДОБРЕНО НАЧАЛЬНИКОМ/РУКОВОДИТЕЛЕМ
УЧАСТКА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ: _____ ДАТА: _____

(После заполнения данного раздела направить учетную форму в Отдел контроля качества)

ТИП СТЕРИЛЬНОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ РОЗЛИВА: _____
ЖИДКАЯ/ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ СОСТАВ
(обвести кружком один из вариантов)

РАЗМЕР ФЛАКОНА: _____ мл

Дата розлива: _____ Объем/флакон: _____ мл Серия розлива №: VALG- _____

Дата розлива: _____ Объем/флакон: _____ мл Серия розлива №: VALG- _____

Количество наполненных флаконов: _____ согласно Val G- _____

Количество наполненных флаконов: _____ согласно Val G- _____

Флаконы с ТСБ переданы в Отдел розлива и распределения по окончании фракционирования:
Дата: _____ Время: _____ (VAL G- _____) н/п

Флаконы с ТСБ укупорены колпачками (дата): _____
Время: _____ (VAL G- _____)

Флаконы с ТСБ переданы в Отдел розлива и распределения по окончании фракционирования:
Дата: _____ Время: _____ (VAL G- _____) н/п

Флаконы с ТСБ укупорены колпачками (дата): _____
Время: _____ (VAL G- _____)

Количество флаконов с ТСБ, готовых для инкубации/визуального контроля:
_____ (VAL G- _____)

Количество флаконов с ТСБ, готовых для инкубации/визуального контроля:
_____ (VAL G- _____)

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
СВОДНАЯ УЧЕТНАЯ ФОРМА ПО СЕРИИ ТСБ

СЕРИЯ ПОЛУФАБРИКАТА ТСБ №: _____ VALG- _____ VALG- _____

Данная операция была выполнена в соответствии с одобренными протоколами.
Розлив этой серии препарата осуществлялся согласно утвержденным методикам.
Комплект рабочих документов по процессу розлива проверен и является полным.

ОДОБРЕНО НАЧАЛЬНИКОМ/ЦЕХОВЫМ РУКОВОДИТЕЛЕМ
ОТДЕЛА РОЗЛИВА И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ: _____ ДАТА: _____

(После заполнения данного раздела направить учетную форму в Отдел контроля качества)

Общее количество флаконов,
прошедших визуальный контроль: _____ (VAL G- _____)

Количество флаконов с контаминацией: _____ (VAL G- _____)

Общее количество флаконов,
прошедших визуальный контроль: _____ (VAL G- _____)

Количество флаконов с контаминацией: _____ (VAL G- _____)

Суммарная частота контаминации (т.е. по части I и части II, если это применимо):

КОММЕНТАРИИ: _____

Результаты наблюдений за состоянием
внешней среды просмотрены (дата) _____ Кем: _____ Достоверные / недостоверные
(обвести кружком один из вариантов)

Анализ на ростостимулирующую способность по истечении 14 дней инкубации:
_____ ГОДЕН / НЕГОДЕН

Вся серия испытаний в целях QC проводилась в соответствии с утвержденными вариантами

СПД, а полученные при этом результаты оказались удовлетворительными.

ОДОБРЕНО НАЧАЛЬНИКОМ/ЦЕХОВЫМ РУКОВОДИТЕЛЕМ/

ЗАМ. ДИРЕКТОРА ОТДЕЛА QC: _____ ДАТА: _____

Порядок проведения валидации оценивается как удовлетворительный: ДА / НЕТ

КОММЕНТАРИИ: _____

н/п

УТВЕРЖДЕНО ДИРЕКТОРОМ/ЗАМ. ДИРЕКТОРА _____ ДАТА: _____

QC СПД В11
ПЕРЕСМОТР: 12/91

VAL-G 4.11.94
СТР. 1 ИЗ 2

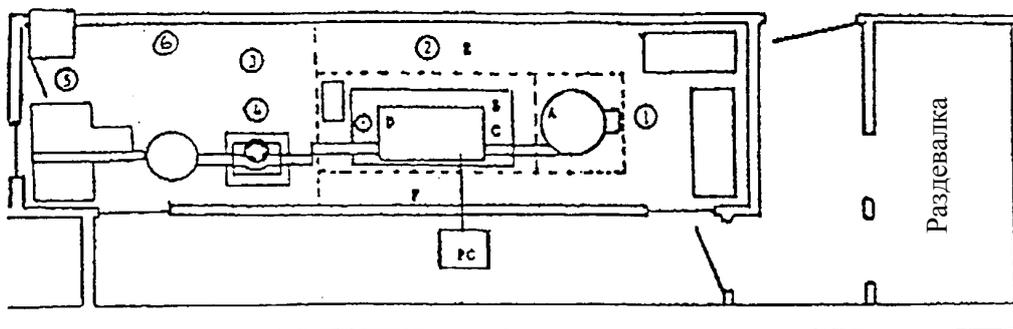
СВОДНЫЙ ПРОТОКОЛ ПО ВАЛИДАЦИИ ПРОЦЕССА РОЗЛИВА
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ
ОТДЕЛ РОЗЛИВА

Причина валидации: (обвести кружком) ежегодная, проблемы загрязнения внешней среды, контаминация препарата, новое оборудование, прочее.

Уточнить: Монтаж новой агрегатной вентиляционной установки

Используемый вариант Стандартного порядка действий:	<u>116-N006</u>
Дата розлива:	<u>18.11.94</u>
№ валидируемой серии:	<u>VAL -G 110494</u>
№ серии питательной среды:	<u>TSB-153</u>
Местонахождение:	<u>BG-34</u>
Емкость флакона:	<u>2 мл</u>
Объем налива на 1 флакон:	<u>1.25 мл</u>
Количество наполненных флаконов:	<u>17 100</u>
Продолжительность процедуры розлива:	<u>3 час 47 мин</u>
Численность обслуживающего персонала:	<u>6 человек</u>

СХЕМА РАСПОЛОЖЕНИЯ МЕСТ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ



КОНТАКТНЫЕ ЧАШКИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛА 1-5

КОНТАКТНЫЕ ЧАШКИ «RODAS» А-Н

ЩЕЛЕВОЙ ПРОБООТБОРНИК: ☉

СЧЕТЧИК АТМОСФЕРНЫХ ЧАСТИЦ: РС

ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ЗОНА С КЛАССОМ ЧИСТОТЫ 100:-----

G.McN/fc

СВОДНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОЦЕССЕ РОЗЛИВА

МОНИТОРИНГ КОЛИЧЕСТВА АТМОСФЕРНЫХ ЧАСТИЦ

Объем отбора проб: 1 фут³/мин
 Периодичность взятия проб: Одна проба через каждые 5 минут
 Продолжительность взятия пробы: Одна минута
 Положение для взятия пробы: 6 дюймов над открытым флаконом по месту розлива
 Критерии приемочного контроля: По отдельным подсчетам должно быть ≤ 100 частиц размером ≥ 0.5 микрон

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДСЧЕТА АТМОСФЕРНЫХ ЧАСТИЦ ≥ 0.5 МИКРОН НА 1 ФУТ ³																								Заключение (обвести кружком)	
Проба №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	ГОДЕН /НЕГОДЕН	
Результаты	0	0	1	0	4	2	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0	0	0	0	0	1	1	1		
Проба №	24	25	26	27	28																				
Результаты	0	0	0	0	0																				

ПРИМЕЧАНИЕ: Передать данные в Отдел контроля качества сразу после составления учетной формы.

Составлено (кем): _____

Проверено (кем): _____

Дата: _____ 30.11.94 _____

Передано в Отдел QA (дата): 30.11.94 _____

**СВОДНЫЙ ПРОТОКОЛ ПО ВАЛИДАЦИИ
– ОТДЕЛ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА –**

Стр. 1 из 2

Цикл получения ТСБ № 153 Серия розлива № VAL-G 110494

I. Заключение по результатам визуального контроля на предмет микробной контаминации

	<u>Серия</u>	<u>Кол-во флаконов, прошедших визуальный контроль</u>	<u>Кол-во флаконов с микробной контаминацией</u>	<u>Идентификация микроорганизмов</u>
VAL-G	<u>110494</u>	<u>16 965</u>	<u>∅</u>	<u>н/п</u>
VAL-G	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
	<u>Всего</u>	<u>16 695</u>	<u>∅</u>	<u>(по части 1 и части 2)</u>

н/п

Частота контаминации (%): ∅

н/п (подсчитывается суммарная частота контаминации (%): см. стр. 2)

Аварийный уровень: > 0.3 %

Сигнальный уровень: > 0.1 %

Заключение: Годен / Негоден

II. Щель воздухопробозаборника (M-58)

Периодичность взятия проб: 1 фут³/мин

Продолжительность взятия пробы: непрерывно в течение всего процесса розлива

Суммарный объем в куб. футах для забора проб: 227

Количество КОЕ/чашку: ∅

Результаты: ∅ КОЕ/фут³

Аварийный уровень: > 0.1 КОЕ/фут³

Сигнальный уровень: 0.1 КОЕ/фут³

Заключение: Годен / Негоден

III. Контактные чашки – поверхности объектов (Rodacs)
(Мониторинг по Классу чистоты 100)

Чашка	Место	Аварийный уровень	Сигнальный уровень	Бактерии	Плеснев. грибы	Всего КОЕ	Вид	Годеи / негоден
A	Сортировочная машина	≥ 3 $\neq 2^*$	≥ 1 $\neq 2^*$	∅	∅	∅	-	Г
B	Нижняя площадка у наливного патрубкa	≥ 3 $\neq 2^*$	≥ 1 $\neq 2^*$	∅	∅	∅	-	Г
C	На звездочке собирателя	≥ 3 $\neq 2^*$	≥ 1 $\neq 2^*$	∅	∅	∅	-	Г
D	Верхняя площадка, северо-западная сторона	≥ 3 $\neq 2^*$	≥ 1 $\neq 3^*$	∅	∅	∅	-	Г
G	Площадка лоткового питателя	> 2	2	н/п				
H	Площадка машины для термосварки	> 2	2	н/п				

* D.M.Welch

1.12.94

Составлено (кем): _____ Дата: 12.12.94
(цеховой руководитель)

Проверено (кем): _____ Дата: 12.12.94
(начальник/зам. директора)

Ссылаться на Часть 1 VAL-G _____

н/п

QC-33-AS-19/06/91 Одобрено (кем): _____ 1.12.94

**МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
ПОДГОТОВКА ПОЛУФАБРИКАТА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА
ТРИПСИНИЗИРОВАННОМ СОЕВОМ БУЛЬОНЕ (ТСБ)**

ФОРМУЛЯР ВЕДЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

<p>ПРЕПАРАТ: <u>Трипсинизированный</u> <u>соевый бульон (ТСБ)</u> Серия № <u>ТСБ – 153</u></p>

**Контрольный №
документа**

**Дата вступления в
силу**

Формуляр составлен (кем): _____ Дата: 07.10.94

Содержание формуляра проверено (кем): _____ Дата: 11.10.94

Заполненный формуляр проверен (кем): _____ Дата: 01.11.94

(Начальник Отдела ОА) / зам. начальника

**ВАРИАНТЫ СПД ПО ФРАКЦИОНИРОВАНИЮ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ
СЕРИИ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИСПЫТАНИЙ СТЕРИЛЬНОСТИ РОЗЛИВА
ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ**

<u>СПД №</u>	<u>Пересмотр №</u>	<u>Наименование</u>	<u>Дата вступления в силу</u>	<u>Примечание</u>
FR-027	-	Подготовка полуфабриката ТСБ	9/02/89	_____
05FX001	B	Использование фильтров Emflon	16/06/94	_____
19FX002	D	Подготовка патронного фильтра	16/09/94	_____
FR-028	E	Подготовка резервуара из нержавеющей стали для готового продукта	11/92	_____
FR-052	B	Порядок эксплуатации корпусного сушильного аппарата	7/91	н/п
FR-053	E	Стерилизация корпусного сушильного аппарата перед лиофилизацией	8/91	н/п
FR-056	D	Взятие проб полуфабриката	4/91	_____
н/п	-	Бланки учетных ведомостей по ведению всего технологического процесса	19/2/89	_____
FR-137	A	Технические требования к валидации розлива питательной среды на ТСБ, которым должен соответствовать лиофилизатор	5/93	н/п
1FX002	B	Проверка выпускных фильтров на целостность	23/06/94	_____
11FX001	D	Проверка 0.2 м фильтров на целостность	16/09/94	_____
FR-041	A	Порядок санитарной очистки корпусного сушильного аппарата	11/87	н/п
FR-109	-	Стерилизационные флаконы для взятия проб полуфабриката	11/87	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

До внедрения в практику этот перечень вариантов СПД был проверен (кем):

_____ Дата: 30/11/94
(ФИО)

**ОТДЕЛ РОЗЛИВА И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
ПЕРЕЧЕНЬ ВАРИАНТОВ СПД ПО ВАЛИДАЦИИ G110494 (ТСБ-153)
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

Перечисленные ниже варианты СПД использовались при валидации процесса асептического розлива.

211.28a.001	2/94	Переодевание в спецодежду для работы на участке асептического розлива
211.28a.002	3/94	Требования к ношению спецодежды на территории Отдела розлива и распределения
211.28d.001	10/87	Порядок подачи заявлений персоналом участка асептического розлива об ухудшении состояния здоровья
211.67b.002	7/91	Подготовка к работе заливочного аппарата Chase-Logeman
211.67b.003	6/92	Подготовка к работе укупоривателя West (идент. № М-4)
211.67b.004	6/92	Санитарная очистка и подготовка к работе оборудования, установленного в зоне асептического розлива (помещение ВГ-34) перед началом розлива
211.67b.001	5/90	Обработка силиконом лотков для флаконов
211.67b.006	6/91	Санитарная очистка шприцев Dus и комплектующих деталей заливочного аппарата Chase (М-3)
211.67b.007	6/92	Подготовка участка асептического розлива (ВГ-34) для работы уборщиков помещений
211.67b.008	11/92	Уборка участка розлива ВГ-34 уборщиками помещений
211.94d.002	5/91	Стерилизация флаконных пробок с буртиком и разъемных пробок диаметром 13 мм и 20 мм
211.94d.004	5/91	Санитарная очистка флаконов с использованием метроматического моечного аппарата для флаконов
211.94d.005	5/93	Мойка и обработка силиконом пробок для флаконов диаметром 13 мм и 20 мм
211.94d.006	4/93	Апирогенизация флаконов с использованием канальной сушильной печи с диспетчерским управлением
19FL002	10/94	Подготовка к работе и стерилизация шприцев DUS-50
211.100b.004	8/89	Первичная регулировка и эксплуатация метроматического моечного аппарата для флаконов

211.100b.006	6/92	Методическое сопровождение пускового периода на участке асептического розлива
211.100b.007	5/90	Методическое сопровождение операций в связи с окончанием асептического розлива и проведением очистки
211.100b.008	10/93	Этикетирование тары для складского хранения неэтикетированных флаконов
211.100b.010	6/92	Подача стерильных флаконов в заливочный аппарат при асептическом розливе
11GN006	6/9/94	Валидация операций, связанных с асептическим розливом
211.100b.013	6/92	Подготовка резервуаров с полуфабрикатом для асептического розлива
211.100b.014	6/92	Подготовка и сопровождение пускового периода в связи с укупориванием колпачками лиофилизированных препаратов
211.100b.015	1/91	Подготовка к работе и порядок эксплуатации лоткового питателя
211.100b.019	4/92	Подготовка к работе и порядок эксплуатации счетчика атмосферных частиц HIAC/ROYCO, модель 5250
211.100b.020	8/92	Порядок эксплуатации автоклава Getinge (идент. № 4)
211.110a.001	4/94	Определение объема наполнения первичных контейнеров с готовым препаратом
211.110b.001	8/93	Порядок регулировки объема наполнения
211.113b.001	5/91	Подготовка к работе и стерилизация накопителя пробок и загрузочного желоба заливочного аппарата Chase
211.113b.002	4/89	Микробиологический мониторинг персонала в процессе асептического розлива
211.113b.003	12/92	Мониторинг и регулирование условий внешней среды в зоне розлива BG-34
211.188.001	6/93	Порядок формирования исторического досье на серию препарата

До внедрения в практику этот перечень был проверен (кем): _____ Дата: 18/11/94

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
ОТДЕЛ РОЗЛИВА И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

РОЗЛИВ И УПАКОВЫВАНИЕ
ИСТОРИЧЕСКОЕ ДОСЬЕ НА СЕРИЮ ПРЕПАРТА

Препарат: Трипсинизированный соевый бульон
(ТСБ-153)
Серия №: VAL-G110494

Жидкий / лиофилизированный препарат (обвести кружком один из вариантов)

Подготовлено (кем): _____ Дата: 18.10.94

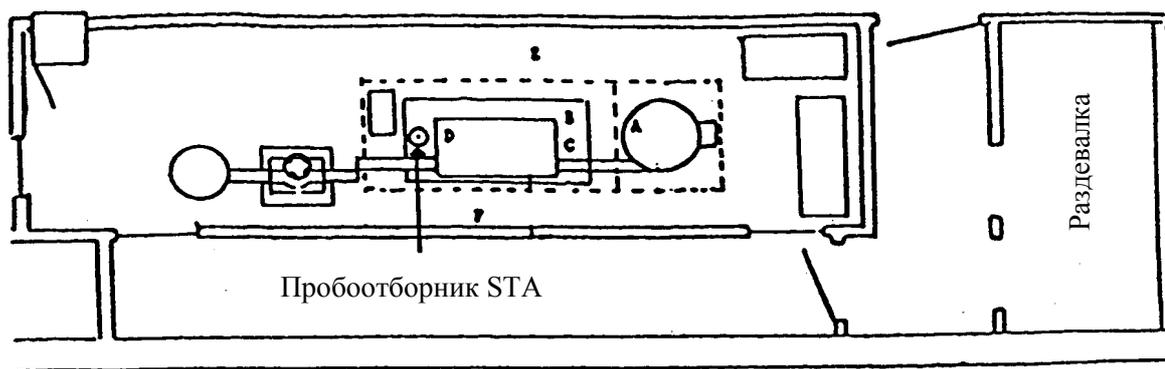
Проверено (кем): _____ Дата: 14.11.94

Пересмотр: 14/1092 hg FILL&PACK

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – Отдел контроля качества –
Микробиологический мониторинг параметров воздушной среды в процессе асептического розлива – ВГ-34
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____



- 1) Чашки «Rodac» – инкубировать при 30-35°C _____ дней
 Серия облученных чашек с двойным мешочком №: _____ Срок годности: _____

Чашка №	Место	Всего КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневых грибов)	Соответствие критериям (отметить один)		
				Годен	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
A	Сортировочная машина					
B	Нижняя площадка					
C	На звездочке собирателя					
D	Верхняя площадка					
E	Пол перед шторами, северная сторона					
F	Пол перед шторами, южная сторона					

Критерии приемлемости – мониторинг поверхности объектов

	<u>Сигнальный уровень</u>	<u>Аварийный уровень</u>
Некритическая поверхность	≥ 10 КОЕ/участок	3 розлива подряд на сигнальном уровне
Критическая (затененная) поверхность	≥ 1 КОЕ/участок	≥ 3 КОЕ на отдельном участке или 3 розлива подряд на сигнальном уровне

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг условий внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – *Отдел контроля качества* –
Микробиологический мониторинг параметров воздушной среды в процессе
асептического розлива – ВГ-34
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____

– Чашка щелевого пробоотборника – инкубировать при 30-35°C _____ дней

Серия чашек STA №: _____ Срок годности: _____

Время экспозиции: _____

Чашка	Место	ВСЕГО КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневых грибов)	Идентиф.
	См. рисунок на стр. 1			

Критерии приемлемости – чашка STA

Сигнальный уровень

≥ 0.03 КОЕ/фут³

Аварийный уровень

≥ 0.1 КОЕ/фут³ или 3 розлива подряд на
сигнальном уровне

$$\text{КОЕ/фут}^3 = \frac{\text{Суммарное кол-во КОЕ/чашку}}{\text{Суммарное время экспозиции (мин)}}$$

$$\text{_____ КОЕ/чашку} = \text{_____ КОЕ/фут}^3$$

Соответствие критериям (отметить один): ГОДЕН / СИГНАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ /

АВАРИЙНЫЙ УРОВЕНЬ

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг условий внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

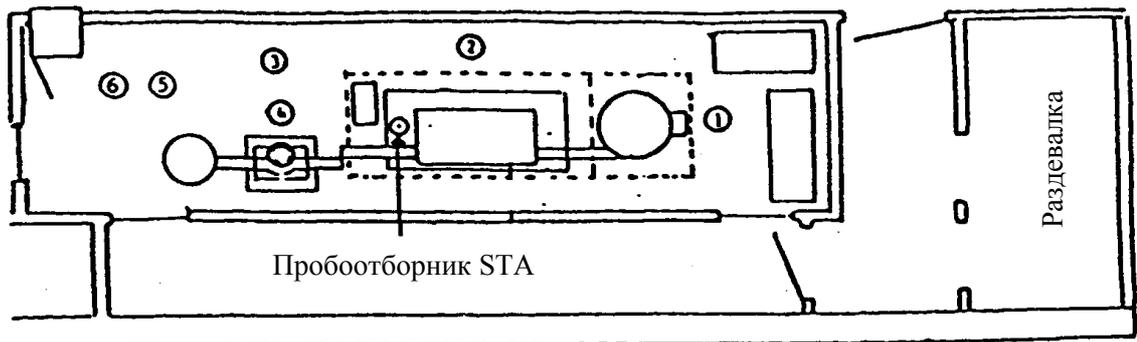
Введено в компьютер Отдела розлива и распред. (кем): _____ Дата: _____

ПЕРЕСМОТР: 3/93	ВМЕСТО: 11/90	СПД №: D4	IPQC-020
Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – Отдел контроля качества –
Микробиологический мониторинг персонала в процессе асептического розлива – BG-34
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____



Чашки «Rodac» – инкубировать при 30-35°C _____ дней
 Серия чашек «Rodac» № : _____ Срок годности: _____

Расположение рабочих мест при мониторинге персонала (см. выше рис.)	Всего КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневых грибов)	Соответствие критериям (отметить один)		
			Годен	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
Сотрудник №1 – ладонь					
Сотрудник №2 – грудь					
Сотрудник №3 – грудь					
Сотрудник №4 – грудь					
Сотрудник №5 – грудь					
Сотрудник №6 – грудь					

Критерии приемлемости – мониторинг персонала

	<u>Сигнальный уровень</u>	<u>Аварийный уровень</u>
Некритический участок	≥ 12 КОЕ/человека	3 розлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне/человека 3 раза подряд
Критический (затененный) участок	≥ 2 КОЕ/человека	≥ 3 КОЕ/человека или 3 розлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне/человека 3 раза подряд

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг условий внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Введено в компьютер Отдела розлива и распред. (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо: 11/90	СПД №: D4	IPQC-022
-----------------	---------------	-----------	----------

Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93
-------------------	----------------	----------------------	----------------

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории

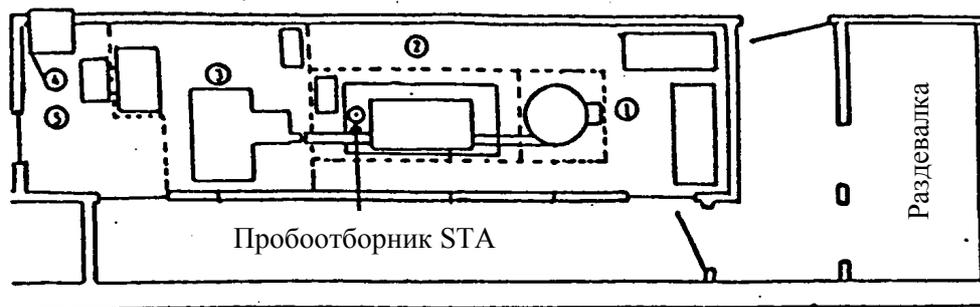
– Отдел контроля качества –

**Микробиологический мониторинг персонала в процессе
асептического розлива – ВГ-34**

ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____



Чашки «Rodac» – инкубировать при 30-35°C _____ дней
Серия чашек «Rodac» №: _____ Срок годности: _____

Расположение рабочих мест при мониторинге персонала (см. выше рис.)	Всего КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневых грибов)	Соответствие критериям (отметить один)		
			Годен	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
Сотрудник №1 – ладонь					
Сотрудник №2 – грудь					
Сотрудник №3 – грудь					
Сотрудник №4 – грудь					
Сотрудник №5 – грудь					
Сотрудник №6 – грудь					

Критерии приемлемости – мониторинг персонала

	<u>Сигнальный уровень</u>	<u>Аварийный уровень</u>
Некритический участок	≥ 12 КОЕ/человека	3 розлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне/человека 3 раза подряд
Критический (затененный) участок	≥ 2 КОЕ/человека	≥ 3 КОЕ/человека или 3 розлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне/человека 3 раза подряд

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг условий внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Введено в компьютер Отдела розлива и распредел. (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо: 11/90	СПД №: D4	IPQC-023
-----------------	---------------	-----------	----------

Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93
-------------------	----------------	----------------------	----------------

ПРИЛОЖЕНИЕ II
МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

– ФОРМУЛЯР ВЫДАЧИ ЧАШЕК С ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДОЙ –

_____ Контактные чашки из Серии №: _____ выданы (кому): _____

_____ Осадочные планшеты из Серии №: _____ выданы (кому): _____

_____ Чашки TSA или полоски из Серии №: _____ выданы (кому): _____

Выпущены для использования на основании результатов следующих анализов:

- Стерильность _____
- Визуальный контроль _____

Частота контаминации (%) (по вышеперечисленной(ым) серии(ям) чашек:

«Rodac» _____ Осадочные _____ TSA _____

Срок годности: _____

Цель использования: _____

Серия препарата №: _____

Оператор №1 _____ Дата: _____

Оператор №2 _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 9/93	Вместо: 3/93	СПД №: D4, F1a	IPQC-24
Одобрено Отделом:	Дата: 12.10. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 12.10. 93

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – Отделы QC/QA –
Мониторинг условий внешней среды –
случаи достижения сигнального/аварийного уровней

Наименование препарата: _____ Серия №: _____

Дата розлива: _____

Продолжительность розлива: _____

Категория объекта внешней среды	Место взятия пробы	Достигнутый уровень (отметить один)	Кол-во раз (отметить одно)		
			1-й	2-й	3-й
СТА- мониторинг поверхности объектов		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (поверхность) критическая		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (поверхность) некритическая		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (персонал) критический участок		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (персонал) некритический участок		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й

Информация о микроорганизмах:

- Количество: _____ КОЕ/чашку или _____ КОЕ/фут³ по истечении _____ дней инкубации при _____ °C .
- Место установки чашки: _____
- Идент. №: _____
- Позитивный идент. № для наблюдения: Да / Нет н/п
- Входит в базу данных MPHBL: Да / Нет Если «нет», уточните, почему:

Формуляр заполнен (кем): _____ Дата: _____

Дата передачи в Отдел обеспечения качества: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо:	СПД №: D4	IPQC-025
-----------------	---------	-----------	----------

**ВАРИАНТЫ СПД, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ СЕРИИ ВАЛИДАЦИОННЫХ
ИСПЫТАНИЙ СТЕРИЛЬНОСТИ РОЗЛИВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ**

ТСБ-154

<u>СПД №</u>	<u>НАЗВАНИЕ</u>	<u>ДАТА ВСТУПЛ. В СИЛУ</u>	<u>ПРИМЕЧАНИЕ</u>
B2	Тестирование на стерильность путем прямой инокуляции	3/92	_____
B2a	Тестирование на стерильность с использованием мембранных фильтров	14/3/95	_____
B5a	Ростостимулирующая способность жидкой среды, предназначенной для анализа на стерильность с использованием системы «Steritest» или прямого мембранного фильтрования	7/91	_____
B5b	Ростостимулирующая способность жидкой среды, предназначенной для анализа на стерильность с использованием прямой инокуляции	7/91	_____
B11	Порядок работы со сводной учетной документацией по серии препарата и ее маршрутная карта	4/91	_____
B12	Руководство по микробиологической идентификации изолятов, выделенных из биологических препаратов и образцов продуктов переработки	7/95	_____
B13	Подготовка чашки с трипсинизированным соевым агаром для целевого пробоотборника	12/10/93	_____
B17	Создание основного досье и ведение документации	2/11/94	_____
B33	Контрольные испытания тиогликолевой питательной среды и среды на трипсинизированном соевом бульоне	13/01/95	_____
D7	Карантинное хранение и выпуск партии полуфабриката (препарата крови, бактериальной вакцины, плацебо)	5/12/94	_____
D14	График санитарной очистки стерильного помещения (BG9A) и проведения мониторинга его состояния	21/04/95	_____
D17	Мониторинг сотрудников Отдела контроля качества	21/07/94	_____
E6	Проведение испытаний трипсинизированной питательной среды на соевом бульоне для валидации розлива жидкой среды в целях QC	19/05/93	_____
F1a	Контрольное тестирование чашек «Rodac», осадочных планшетов, чашек с трипсинизированным соевым агаром (ТСА)	31/07/95	_____
F2	Контрольное тестирование химических веществ	13/01/95	_____
F7	Тестирование поставляемых компонентов сырья в целях контроля качества	21/07/94	_____
F10	Тестирование различных поставляемых материалов: флаконов, средств укупоривания и пробок	13/04/94	_____

Проверка данного перечня вариантов СПД до его введения в практику проведена (кем): _____ Дата: 17.11.95

TSB.VAL
17/11/95

ПРИЛОЖЕНИЕ I
МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

СЕРТИФИКАЦИЯ ВЗЯТИЯ ПРОБ ПОЛУФАБРИКАТОВ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ

Отдел контроля качества информирован (дата) ___ / ___ / ___ Отделом фракционирования

Взятие проб полуфабрикатов произведено (дата) ___ / ___ / ___ Отделом _____

Партия №: _____ .

Серия полуфабриката №:

НАВ- MVZIG- MVICMV-

ISG- BPIG- TSB-

LIVCMV- LIVRSV-

ПРОЧИЕ: _____

Кол-во флаконов	Проба на	№ флакона(ов)	Объем(ы)	Хранитель пробы
	Стерильность			
	Химический состав			
	Стабильность			
	Визуальный контроль ^a			
	Фракционирование			

^a Проводится только в связи с фактором IV глобулинов

Оператор: _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Флаконы, прошедшие визуальный контроль, переданы на фракционирование _____ (дата) _____ (кем) _____
(оператором) (оператором Отдела QC)

Пересмотр: 7/94	Вместо: 9/93	СПД №: B10	IPQC-050
Одобрено Отделом:	Дата: 1.08.94	Одобрено Отделом QA:	Дата: 1.08.94

ПРИЛОЖЕНИЕ II
МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –
ТЕСТИРОВАНИЕ ПОЛУФАБРИКАТА НА СТЕРИЛЬНОСТЬ
ПРЯМАЯ ИНОКУЛЯЦИЯ

СЕРИЯ ПРЕПАРАТА №: _____ ОПЕРАТОР: _____ ДАТА: _____

Тест №: _____ Тип консерванта: _____

ВЗЯТИЕ ПРОБЫ

ПОСЕВ ПРОВОДИЛСЯ

ОТЧЕТ ПРЕДСТАВЛЕН

Дата: _____

Дата: _____

Дата: _____

Кем: _____

Кем: _____

Куда: _____

№: _____

Инкубация: 14 дней при 30-35 °С

Кем: _____

ОБЪЕМ / ПРОБА: _____ мл

50 мл питательного бульона / пробирку или 100 мл питательного бульона / бутылку

ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА: ТИОГЛИКОЛАТ СЕРИЯ №: _____

Дата визуального контроля

30-35 °С

Визуальный контроль
проведен (кем):

_____ Анализ _____ мл

Результаты: _____

Проверено (кем): _____

КРИТЕРИИ ПРИЕМОЧНОГО КОНТРОЛЯ:

Если за 14 дней никакого роста не произошло, то такой тест относят к категории «ГОДЕН».

Серия №: _____ считается ГОДНОЙ / НЕГОДНОЙ по результатам тестирования полуфабриката на стерильность.

КОММЕНТАРИИ:

ПРОВЕРЕНО (КЕМ): _____ ДАТА: _____

СПД В2
ПЕРЕСМОТР 10/91

ПРИЛОЖЕНИЕ III
 МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
 – ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –
 ТЕСТИРОВАНИЕ КОНТЕЙНЕРА С ГОТОВЫМ ПРЕПАРАТОМ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ
ПРЯМАЯ ИНОКУЛЯЦИЯ

СЕРИЯ ПРЕПАРАТА №: _____ ОПЕРАТОР: _____ ДАТА: _____

Тест №: _____ Тип консерванта: _____

ВЗЯТИЕ ПРОБЫ

Дата: _____
 Кем: _____

№: _____

Объем / проба: _____ мл

ПОСЕВ ПРОВОДИЛСЯ

Дата: _____ Кем: _____
 Инкубация при: _____

30-35 °C в течение 14 дней
 20-25 °C в течение 14 дней

ОТЧЕТ ПРЕДСТАВЛЕН

Дата: _____
 Куда: _____

Кем: _____

50 мл питательного бульона / пробирку
 или 100 мл жидкой среды / бутылку

Тиогликолат №: _____

50 мл питательного бульона / пробирку
 или 100 мл жидкой среды / бутылку

Тиогликолат / Соево-казеиновый
 гидролизат №: _____

Дата визуального контроля	30-35 °C _Анализ_ мл	Контроль проведен (кем)	Дата визуального контроля	20-25 °C _Анализ_ мл	Контроль проведен (кем)
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Результаты: _____ Результаты: _____

Проверено (кем): _____ Проверено (кем): _____

КРИТЕРИИ ПРИЕМОЧНОГО КОНТРОЛЯ:

Если за 14 дней никакого роста не произошло, то такой тест относят к категории «ГОДЕН».

Серия №: _____ считается ГОДНОЙ / НЕГОДНОЙ по результатам тестирования
 контейнера с готовым препаратом на стерильность.

КОММЕНТАРИИ:

ПРОВЕРЕНО (КЕМ): _____ ДАТА: _____

СПД В2
ПЕРЕСМОТР 10/91

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ

Жидкая триогликолевая среда

Серия питательной среды №: _____ Фирма-изготовитель: _____ Срок годности: _____

Серия испытаний на стерильность №: _____ Серия пептона №: _____ Серия аэродиска №: _____ Фирма-изготовитель: _____

Тестируемый микроорганизм	Источник	Серия №	Срок годности	Дата теста на идент.	Чашечный подсчет		Средний чашечный подсчет	Объем посева инокулята на среду	КОЕ/Объем	Морфология
<i>Bacillus subtilis</i>										
<i>Clostridium sporogenes</i>										
Тестируемый микроорганизм	Температура инокуляции	Кол-во инокулированных микроорганизмов		Проверка на 3, 4, 5 день	Проверка на 7 день	Отрицательный контроль Р/ОР*		Примечание		
<i>Bacillus subtilis</i>	20-25 °С									
	30-35 °С									
<i>Clostridium sporogenes</i>	20-25 °С									
	30-35 °С									

* Р – рост / ОР – отсутствие роста

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ:

Анализ на ростостимулирующую способность считается годным, если:

- признаки роста становятся очевидными в течение 7 дней во всех сосудах, инокулированных ≤ 100 микроорганизмами;
- рост в отрицательном контроле не наблюдается;
- КОЕ/инокулированный объем ≤ 100 . Анализ начат (дата): _____

Анализ завершен (дата): _____

Серия №: _____ признана ГОДНОЙ ___ НЕГОДНОЙ ___ по результатам анализа на ростостимулирующую способность.

Дата очередной GRP⁴: _____

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 4/96	Вместо: 7/91	СПД №: B5A, B5C	IPQC – 387
Одобрено Отделом:	Дата:	Одобрено Отделом QA:	Дата:

⁴ Прим. переводчика:

GRP (growth promotion qualification) – квалификационная проверка анализа на ростостимулирующую способность.

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ

Трипсинизированный соевый бульон

Серия питательной среды №: _____ Фирма-изготовитель: _____ Срок годности: _____

Серия испытаний на стерильность №: _____ Серия пептона №: _____ Серия аэродиска №: _____ Фирма-изготовитель: _____

Тестируемый микроорганизм	Источник	Серия №	Срок годности	Дата теста на идент.	Чашечный подсчет		Средний чашечный подсчет	Объем посева инокулята на среду	КОЕ/Объем	Морфология
<i>Bacillus subtilis</i>										
<i>Candida albicans</i>										
Тестируемый микроорганизм	Температура инокуляции	Кол-во инокулированных микроорганизмов	Проверка на 3, 4, 5 день	Проверка на 7 день	Отрицательный контроль Р/ОР*		Примечание			
<i>Bacillus Subtilis</i>	20-25 °С									
<i>Candida albicans</i>	20-25 °С									

* Р- рост / ОР – отсутствие роста

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ:

Анализ на ростостимулирующую способность считается годным, если: - признаки роста становятся очевидными в течение 7 дней во всех сосудах, инокулированных ≤ 100 микроорганизмами;
 - в отрицательном контроле роста не наблюдается;
 - КОЕ/инокулированный объем ≤ 100 . Анализ начат (дата): _____

Анализ завершен (дата): _____

Серия №: _____ признана ГОДНОЙ ___ НЕГОДНОЙ ___ по результатам анализа на ростостимулирующую способность.

Дата очередной GPO: _____

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 4/96	Вместо: 7/91	СПД №: B5A, B5C	IPQC – 388
Одобрено Отделом:	Дата:	Одобрено Отделом QA:	Дата:

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ

ТЕСТ НА ИДЕНТИФИКАЦИЮ МИКРООРГАНИЗМОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ АНАЛИЗЕ НА РОСТОСТИМУЛИРУЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ: Bacillus subtilis / Clostridium sporogenes / Candida albicans

ИСТОЧНИК: Микрофлора, выделяемая на предприятии / контрольные микроорганизмы для проверки роста

НОМЕР СЕРИИ: _____ Срок годности: _____

ДАТА ВСКРЫТИЯ ФЛАКОНА: _____

КОЛ-ВО КОЕ/0.1 мл: _____

ПРОВЕДЕННЫЙ ТЕСТ НА ИДЕНТИФИКАЦИЮ МИКРОБОВ

API⁵ 20E / API 50 CHV / API 20 C / ПРОБА С ЛАКМУСОВЫМ МОЛОКОМ / ОКРАСКА ПО ГРАМУ

Серия №: _____ Срок годности: _____

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Bacillus subtilis – определение вида подтвердилось
(см. метаболический профиль) Да / Нет

Candida albicans – определение вида подтвердилось
(см. метаболический профиль) Да / Нет

Clostridium sporogenes – определение вида подтвердилось на основании следующих тестов:

КИСЛОТНОСТЬ
ПИТАТЕЛЬНЫЕ ПОТРЕБНОСТИ
ОБРАЗОВАНИЕ ПРЕЦИПИТАТА
ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗА
ЗАПАХ
ПРОЧЕЕ _____

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 4/96	Вместо: 7/91	СПД №: B5A, B5C	IPQC-389
Одобрено Отделом:	Дата:	Одобрено Отделом QA:	Дата:

⁵ Прим. переводчика:

API (analytical politest identification of microorganisms) – аналитическая [микропробирочная, микролуночная] политестовая система энзимидентификации микроорганизмов.

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

ДОКУМЕНТАЦИЯ НА ВЫПУСК СЕРИИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ РОЗЛИВА

ПРЕПАРАТ: _____

СЕРИЯ №: _____

Дата готовности полуфабриката: _____

Розлив препарата должен произойти к: _____
(дата готовности полуфабриката + 9 месяцев)

ПРИЛАГАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ:

ФОРМУЛЯР ВЫПУСКА СЕРИИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ РОЗЛИВА _____

СВОДНЫЙ ФОРМУЛЯР НА СЕРИЮ ПРЕПАРАТА _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ВИЗУАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ _____

ДРУГИЕ ДОКУМЕНТЫ _____

СОДЕРЖАНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ ПРОВЕРЕНО (КЕМ) _____ ДАТА _____

Пересмотр: 11/95	Вместо: 11/94	СПД №: D7	IPQC-059
Одобрено Отделом:	Дата: 21.11.95	Одобрено Отделом QA:	Дата: 21.11.95

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
 – ЛАБОРАТОРИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

ФОРМУЛЯР ВЫПУСКА СЕРИИ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА ТСБ ДЛЯ РОЗЛИВА

ПРЕПАРАТ: _____ Трипсинизированный соевый бульон _____ СЕРИЯ №: _____

ТЕСТ	РЕЗУЛЬТАТ	ОПЕРАТОР	СТАТУС (ГОДЕН / НЕГОДЕН / Н/П)
Стимулирование роста			
Стерильность			Через _____ дней

**ТСБ- РАЗРЕШАЕТСЯ ВЫПУСК СЕРИИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ РОЗЛИВА НА
 ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ
 ИСПЫТАНИЙ ПОЛУФАБРИКАТА**

ЦЕХОВОЙ РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА QC _____ ДАТА _____

ФОРМУЛЯР ПЕРЕДАН В ОТДЕЛ РОЗЛИВА И
 РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДПРИЯТИЯ МРНВЛ (ДАТА): ____ / ____ / ____ .

Пересмотр: 11/95	Вместо: 11/94	СПД №: D7	IPQC-064
Одобрено Отделом:	Дата: 21.11.95	Одобрено Отделом QA:	Дата: 21.11.95

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
 – ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ВИЗУАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ
ФЛАКОНОВ С ГОТОВЫМ ПРЕПАРАТОМ
ПРИЛОЖЕНИЕ I

Препарат: ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА НА ТСБ ДЛЯ ВАЛИДАЦИИ Дата розлива: _____

СЕРИЯ ТСБ №: _____ Кол-во контейнеров: _____

ВАЛИДАЦИОННАЯ серия розлива № : _____ Емкость флакона _____ мл

Кол-во флаконов, подлежащих визуальному контролю: _____

КОММЕНТАРИИ:

Инкубация (начальная дата): _____

Температура инкубации: 30-35 /20-25 °С

ПЕРВЫЙ визуальный осмотр (на 7-й день) Дата: _____ Работа завершена (дата): __/__/__

ПОСЛЕДНИЙ визуальный осмотр (на 14-й день) Дата: ____ Работа завершена (дата): __/__/__

КОНТРОЛЕР №1: _____ КОНТРОЛЕР №2: _____

РЕЗУЛЬТАТЫ ВИЗУАЛЬНОГО ОСМОТРА

Всего отбраковано флаконов: _____ Частота контаминации: _____ %

КАТЕГОРИИ ВЫБРАКОВКИ

- | | |
|----------------------------|-------|
| 1. Контаминация флаконов | _____ |
| 2. Флаконы с трещинами | _____ |
| 3. Дефектные флаконы | _____ |
| 4. Дефект насадки колпачка | _____ |
| 5. Отсутствие пробки | _____ |
| 6. Неполный объем налива | _____ |
| 7. Частицы | _____ |
| a) пушинка/пылинка | _____ |
| b) другое | _____ |
| c) другое [] | _____ |
| d) другое [] | _____ |
| 8. Другое | _____ |

ПРОВЕРЕНО (КЕМ): _____

Пересмотр: 3/93	Вместо: 6/92	СПД №: Е-6	IPQC-034
Одобрено Отделом:	Дата: 19.05.93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 19.05.93

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
 – ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –
 ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ВИЗУАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ФЛАКОНОВ С
 ГОТОВЫМ ПРЕПАРАТОМ
 ПРИЛОЖЕНИЕ IV

Серия ТСБ №: _____ Дата розлива: _____

Кол-во наполненных флаконов: _____ Кол-во коробок: _____

При температуре инкубации 20-25 °С _____ / 30-35 °С _____

Дата проведения визуального контроля: _____

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Были ли обнаружены флаконы с контаминацией? Да / Нет

(если «Да», то укажите температуру инкубации _____, Коробка № _____, и количество флаконов с контаминацией _____)

$$\text{Частота контаминации (\%)} = \frac{\text{Кол-во флаконов с контаминацией} \times 100}{\text{Общее кол-во флаконов в серии}} = \text{_____ \%}$$

ОПЕРАТОР(Ы): _____ ДАТА: _____

ПРОВЕРЕНО (КЕМ): _____ ДАТА: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо: 6/92	СПД №: Е-6	IPQC-038
Одобрено Отделом:	Дата: 19.05.93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 19.05.93

ПРИЛОЖЕНИЕ II

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– Отдел контроля качества –
ТЕСТ НА ИДЕНТИФИКАЦИЮ МИКРООРГАНИЗМОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ
АНАЛИЗЕ НА РОСТОСТИМУЛИРУЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ: Bacillus subtilis / Clostridium sporogenes /
Candida albicans

ИСТОЧНИК: Микрофлора, выделяемая на предприятии /
контрольные микроорганизмы для проверки
роста

НОМЕР СЕРИИ: _____ Срок годности: _____

ДАТА ВСКРЫТИЯ ФЛАКОНА: _____

КОЛ-ВО КОЕ/0.1 мл: _____

ПРОВЕДЕННЫЙ ТЕСТ НА ИДЕНТИФИКАЦИЮ МИКРОБОВ

API 20E / API 50 CHV / API НА ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ / ПРОБА С
ЛАКМУСОВЫМ МОЛОКОМ / ОКРАСКА ПО ГРАМУ

Серия №: _____ Срок годности: _____

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Bacillus subtilis – определение вида подтвердилось
(см. метаболический профиль) Да / Нет

Candida albicans – определение вида подтвердилось
(см. метаболический профиль) Да / Нет

Clostridium sporogenes – определение вида подтвердилось на основании следующих
тестов:

КИСЛОТНОСТЬ
ПИТАТЕЛЬНЫЕ ПОТРЕБНОСТИ
ОБРАЗОВАНИЕ ПРЕЦИПИТАТА
ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗА
ЗАПАХ
ПРОЧЕЕ _____

Оператор: _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

СПД В5В
ПЕРЕСМОТР: 7/91

Приложение III

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ

Отдел контроля качества ЖИДКАЯ ТИОГЛИКОЛЕВАЯ СРЕДА

Серия питательной среды №: _____ Фирма-изготовитель: _____ Срок годности: _____
Дата подготовки: _____

Тестируемый микроорганизм	Источник	Серия №	Срок годности	Дата теста на идент.	Чашечный подсчет		Средний чашечный подсчет	Объем посева инокулята на среду	КОЕ/Объем	Морфология/ окраска по Граму
<i>Bacillus subtilis</i>										
<i>Clostridium sporogenes</i>										

Тестируемый микроорганизм	Температура инокуляции	Кол-во инокулированных микроорганизмов	Проверка на 3, 4, 5 день	Проверка на 7 день	Результаты по отрицательному контролю Р/ОР*	Примечание
<i>Bacillus subtilis</i>	20-25 °C					
	30-35 °C					
<i>Clostridium sporogenes</i>	20-25 °C					
	30-35 °C					

* Р – рост / ОР – отсутствие роста

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ:

Анализ на ростостимулирующую способность считается годным, если: - признаки роста становятся очевидными в течение 7 дней во всех сосудах, инокулированных 10 - 100 микроорганизмами;
- рост в отрицательном контроле не наблюдается.

СЕРИЯ №: _____ признана ГОДНОЙ ___ / НЕГОДНОЙ ___ по результатам анализа на ростостимулирующую способность.

Оператор: _____ Проверено (кем): _____

Дата окончания работы: _____ Дата: _____

Приложение IV

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ

**Отдел контроля качества
ТРИПСИНИЗИРОВАННЫЙ СОЕВЫЙ БУЛЬОН**

Серия питательной среды №: _____ Фирма-изготовитель: _____ Срок годности: _____
Дата подготовки: _____

Тестируемый микроорганизм	Источник	Серия №	Срок годности	Дата теста на идент.	Чашечный подсчет		Средний чашечный подсчет	Объем посева инокулята на среду	КОЕ/Объем	Морфология/ окраска по Граму
<i>Bacillus subtilis</i>										
<i>Candida albicans</i>										

Тестируемый микроорганизм	Температура инокуляции	Кол-во инокулированных микроорганизмов	Проверка на 3, 4, 5 день	Проверка на 7 день	Результаты по отрицательному контролю Р/ОР*	Примечание
<i>Bacillus subtilis</i>	20-25 °C					
<i>Candida albicans</i>	20-25 °C					

* Р – рост / ОР – отсутствие роста

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ:

Анализ на ростостимулирующую способность считается годным, если: - признаки роста становятся очевидными в течение 7 дней во всех сосудах, инокулированных 10 - 100 микроорганизмами;
- рост в отрицательном контроле не наблюдается.

СЕРИЯ №: _____ признана ГОДНОЙ ___/ НЕГОДНОЙ ___ по результатам анализа на ростостимулирующую способность.

Оператор: _____

Проверено (кем): _____

Дата окончания работы: _____

Дата: _____

4) Требования, предъявляемые к валидационным испытаниям в области контроля качества

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ

Стандартный порядок действий

Отдел: Контроль качества	Пересмотр: Новый вариант	СПД №: E21
Составлен: Roger Anderson	Дата: 2/94	Вместо: н/п
Одобрено Отделом:	Дата: 15.3.94	Стр. 1 из 3
Одобрено Отделом QA:	Дата: 15.3.94	Дата вступления в силу: 15.3.94
Порядок действий: Требования, предъявляемые к валидационным испытаниям в области контроля качества.		

I. ЦЕЛЬ

Варианты СПД по вновь разработанным и уже существующим испытаниям должны подкрепляться комплектом документов по валидации. Валидационные данные служат доказательством целостности проводимых испытаний.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Любые новые разработки в области испытаний, предложенные Отделом контроля качества, должны входить в комплект документов по валидации. Наборы документов по уже существующим испытаниям формируются на основании данных, накопленных в картотеке Отдела QC. Для прохождения СПД процедуры одобрения необходим набор документов по валидации, который утвержден руководителем лаборатории или заместителем начальника Отдела QC.

III. ОБЯЗАННОСТИ

На лаборантов-химиков Отдела QC возлагается ответственность за соблюдение требований данного СПД, а в обязанность цеховых руководителей Отдела QC входит создание условий для выполнения положений этого СПД, а также пересмотр последнего по мере необходимости.

IV. ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

Комплект документов по валидации должен содержать достаточный объем информации, чтобы найти исчерпывающие ответы на как можно большее число вопросов, приведенных ниже. Это те самые вопросы, которые U.S.P. ставит перед специалистами.

- A. Сходимость измерений: (Критерии внутрианалитической сходимости)
Обладает ли испытание таким параметром, как воспроизводимость?
 - 1. Каков коэффициент вариации (CV) (среднее/среднеквадратического отклонения (S.D.) x 100) в том случае, когда проба анализируется повторно?
 - 2. Можно ли утверждать, что $CV \leq 5\%$?
- B. Точность:
Насколько точно результаты анализа соответствуют истинной величине?
 - 1. Дает ли холостая проба с введенным контрольным химическим соединением такой же результат, как и само химическое соединение?

2. Какова степень результативности анализа по выявлению контрольного химического соединения в любом пробном материале, используемом в целях контроля качества очистки?
 3. Какую наименьшую концентрацию загрязнителя, специально вводимого в опыт, может обнаружить данный анализ?
 4. Наблюдается ли корреляция между результатами вновь разработанного анализа и данными, полученными по другому методу исследований?
- С. Предел чувствительности:
Какова минимальная концентрация контрольного химического соединения, которая содержится в пробном материале и которую можно обнаружить?
- Д. Предел количественного определения:
Какова минимальная концентрация контрольного химического соединения, которая содержится в пробном материале и которую можно воспроизвести в количественном выражении?
- Е. Избирательность:
Какова специфичность проводимого анализа?
1. Позволяет ли данное исследование количественно определить содержание контрольного химического соединения в каждой пробе, направляемой на анализ?
 2. Ощущается ли негативное влияние других соединений с аналогичной структурой на проведение данного исследования?
 3. Ощущается ли негативное влияние любых других соединений на проведение данного исследования?
 4. Можно ли идентифицировать все пиковые значения на хроматограмме или же дифференцировать их как не относящиеся к контрольному химическому соединению?
- Ф. Линейность:
Пропорциональны ли количественные результаты измерений содержанию в пробе контрольного химического соединения?
1. Приводит ли холостая проба с введенным контрольным химическим соединением в разных концентрациях (≥ 6) к возникновению линейной зависимости, которая пересекает ось ординат в нулевой точке? Можно ли считать, что коэффициент корреляции ≥ 0.98 ?
 2. Является ли наклон калибровочной кривой по контрольному химическому соединению таким же, как и наклон этой же кривой в тестируемых пробах с введенным контрольным химическим соединением?
 3. Носит ли график зависимости фактора отклика от концентрации тестируемого компонента линейный характер?
- Г. Диапазон:
Какова область надежных измерений по данному анализу? Входят ли в этот диапазон пробы, содержащие неточные концентрации контрольного химического соединения?

1. Является ли приемлемой линейность, точность и сходимост ь измерений по данному анализу в пределах 50 и 150 % от необходимой концентрации?
 2. Были ли использованы по меньшей мере шесть точек для демонстрации линейности?
- Н. Устойчивост ь испытания (к нарушению исходных предпосылок) (Критерии межаналитической сходимости):
1. Является ли данный анализ эффективным, если им пользуются многие операторы, если реактивы поступают из разных источников и если исследования проводятся в разные дни?
 2. Как долго сохраняется стабильност ь реактивов?
 3. Удалось ли показать воспроизводимост ь данного анализа на примере исследования множества (≥ 6) серий препарата (т.е. мониторинга метода исследования)?
- I. Стандарты и методы контроля:
1. Был ли установлен определенный стандарт? Была ли ему дана характеристика?
 2. Проводилась ли квалификация метода контроля и удалось ли предусмотреть достаточный резервный потенциал механизмов контроля?

Указанные выше критерии должны быть обозначены в комплекте документов по валидации. По распоряжению руководителя лаборатории Отдела QC могут быть введены дополнительные критерии.

V. УЧЕТНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

Оформленный комплект документов по валидации должен быть просмотрен и одобрен заместителем начальника Отдела QC или руководителем лаборатории. Подписанный набор документов хранится в досье Отдела QA. Решение вопросов нормативного контроля предполагает обращение к комплекту документов по валидации, а также к тем или иным новым вариантам СПД, о которых говорится в заявках на выдачу лицензий и в поправках к ним. Отдел QC обязан приложить копии документов по валидации и СПД к внутрифирменным учетным формам по контролю за внесением изменений.

VI. СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Czajkowski, T. (1993) Methods Validation Guidelines. In: Chromconnection. Scientific Products. June pp. 12-13.

Воспроизведено на основании представленных оригиналов документов.