

Квалификация асептических изоляторов: как убедиться, что ваш асептический процесс соответствует требованиям регулятора

Квалификация и валидация

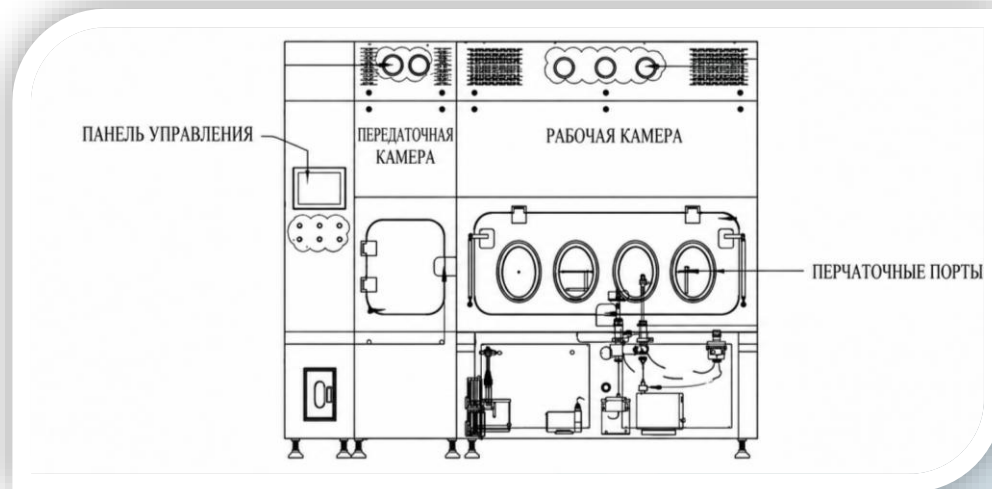
Квалификация — документированное подтверждение того, что оборудование, инженерная система или помещение **правильно спроектированы, установлены, функционируют и способны работать в заданных режимах в соответствии с установленными требованиями.**

Валидация — документированное подтверждение того, что процесс, методика или процедура при установленных условиях стабильно и воспроизводимо приводит к результату, соответствующему заранее заданным критериям.

Квалифицируем оборудование → валидируем процесс

Критические элементы изолирующей системы

- ✓ Барьер
- ✓ HEPA-фильтрация
- ✓ Воздушный поток
- ✓ Перепад давления
- ✓ Перчатки и слабые узлы системы
- ✓ Мониторинг
- ✓ Безопасность



Регуляторика

Решение Совета ЕЭК № 77, п. 12.30

«До начала работ по валидации процесса следует завершить надлежащую квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем».

Рекомендация № 6, Приложение № 1, п. 41.

«Валидация асептического процесса производства с применением изоляторов в общем случае включает в себя квалификацию проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации».

Приложение № 1, п. 42.

«Производителю следует регулярно проверять сохранение целостности системы изолятора... Целостность перчаток, костюмов и изоляторов следует проверять через постоянные интервалы времени с использованием подходящих валидированных методов испытаний».

Приложение № 1, п. 33

«Воздушные фильтры проверяются после их установки и периодически при их эксплуатации. Испытания фильтров должны включать в себя проверку целостности фильтра и скорости потока воздуха».

Приложение № 1, п. 12.

«В изоляторах асептического процесса, как правило, используют односторонний поток очищенного (стерильного) воздуха. Следует подтвердить, что направление воздушных потоков в изоляторе способствует поддержанию чистоты воздушной внутренней производственной среды изолятора».

Приложение № 1, п. 16.

«Положительный перепад давления между внутренним пространством изолятора и окружающей производственной средой... подтверждается производителем при квалификации изолятора. Перепад давления следует определять в оснащенных и в эксплуатируемых состояниях изолятора».

Приложение № 1, п. 32.

«Применение устройств доступа (перчаток, костюмов (полукостюмов)) и передаточных устройств сопровождается повышенным риском контаминации внутренней среды изолятора, поэтому их регулярно проверяют».

Приложение № 1, п. 43.

«Следует обеспечить постоянный мониторинг показателей работы системы подготовки воздуха, как минимум по таким показателям, как перепад давления и содержание аэрозольных частиц в воздухе производственной зоны».

Приложение № 1, п. 28.

«Следует предусмотреть, чтобы передаточное устройство имело блокировку, исключающую доступ оператора и материалов в изолятор при отключении электроэнергии».

Стандартный процесс квалификации

A white square with rounded corners and a thin grey border, containing the letters "DQ" in a large, bold, teal font.

DQ

Подтверждаем, что **проект изолятора** соответствует назначению и требованиям пользователя.

A white square with rounded corners and a thin grey border, containing the letters "IQ" in a large, bold, teal font.

IQ

Подтверждаем, что **оборудование** установлено и подключено в соответствии с проектом, требованиями пользователя и рекомендациями производителя.

A white square with rounded corners and a thin grey border, containing the letters "OQ" in a large, bold, teal font.

OQ

Подтверждаем, что **изолятор** корректно работает во всех предусмотренных режимах и выполняет заданные функции.

A white square with rounded corners and a thin grey border, containing the letters "PQ" in a large, bold, teal font.

PQ

Подтверждаем, что **изолятор** в реальных условиях эксплуатации стабильно и воспроизводимо обеспечивает требуемые показатели процесса.

Квалификация установки IQ

- IQ 1 Аттестация членов испытательной группы
- IQ 2 Проверка предварительных условий
- IQ 3 Проверка условий установки на месте эксплуатации и технологических сред
- IQ 4 Проверка базовой комплектации оборудования
- IQ 5 Проверка документации
- IQ 6 Проверка основных конструкционных материалов
- IQ 7 Проверка информации о HEPA-фильтрах
- IQ 8 Проверка контрольно-измерительных приборов оборудования
- IQ 9 Проверка монтажа базовой конструкции (основных узлов) оборудования



Квалификация установки IQ. Необходимые инструменты

Термогигрометр



Мультиметр



Рулетка



Все средства измерения, применяемые в процессе квалификации должны быть внесены в реестр СИ РФ

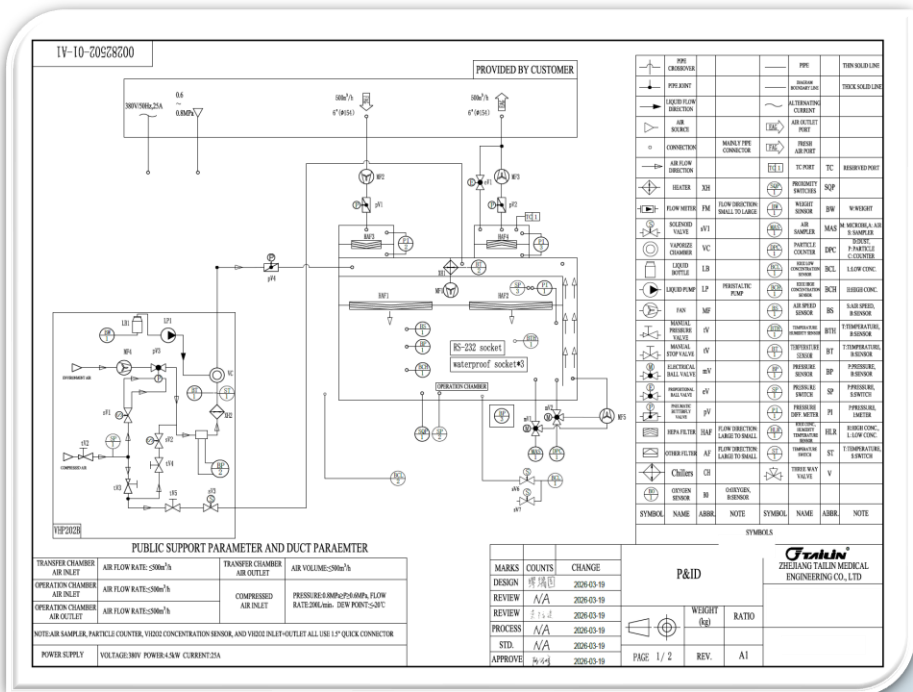
Квалификация установки IQ. Проверка чертежей

- **Общий чертеж**
Проверка соответствия размеров на чертеже
- **PID**
Проверка наличия и соответствия оборудования
- **Электрическая схема**

Проверка соответствия реальных размеров с размерами на чертеже

Проверка наличия и соответствия всех узлов оборудования

Проверка подключения и соответствия электрических компонентов



Квалификация функционирования OQ

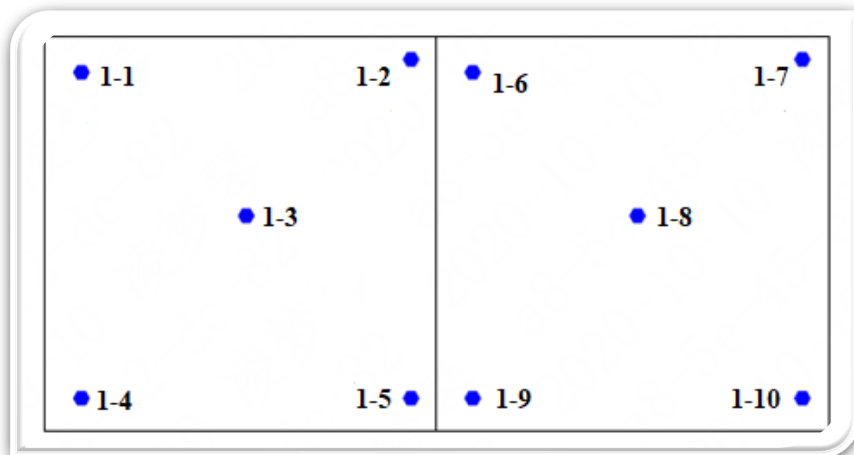
- OQ 1 Проверка резервного копирования и восстановления
- OQ 2 Проверка контроля доступа
- OQ 3 Проверка распределения прав доступа
- OQ 4 Проверка электронной подписи
- OQ 5 Проверка журнала аудита
- OQ 6 Проверка целостности отчетов о данных
- OQ 7 Проверка функций блокировок и сигнализации
- OQ 8 Проверка скорости и характер воздушного потока
- OQ 9 Проверка целостности HEPA-фильтров
- OQ 10 Проверка содержания частиц в воздухе
- OQ 11 Проверка способности поддержания давления
- OQ 12 Проверка целостности перчаток
- OQ 13 Проверка герметичности (тест на утечку)
- OQ 14 Проверка освещенности
- OQ 15 Проверка уровня шума
- OQ 16 Проверка отключения и восстановления электропитания
- OQ 17 Проверка аварийной остановки
- OQ 18 Проверка эффективности управления



Квалификация функционирования OQ. Проверка скорости и характер воздушного потока

Характер воздушного потока

Распределение точек измерения скорости потока



Квалификация функционирования OQ. Проверка целостности HEPA-фильтров

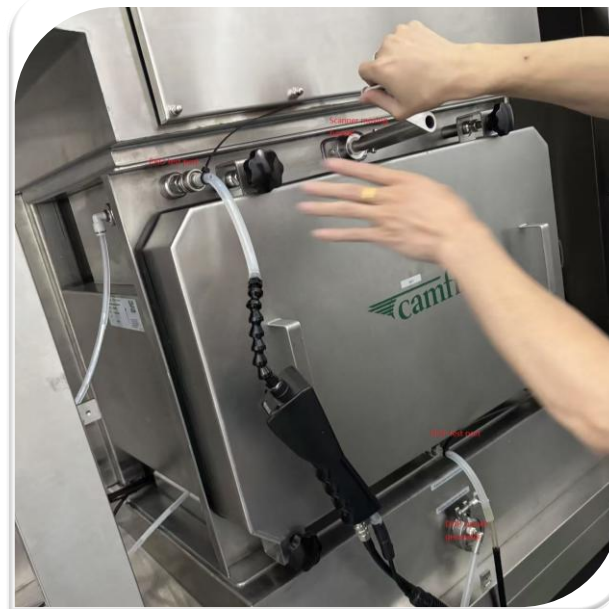
РАО/DOP порты



Система фильтров классического асептического изолятора



Тестирование целостности ВИБО HEPA фильтра



Квалификация функционирования OQ. Проверка целостности HEPA-фильтров

Генератор аэрозоля



Счетчик частиц



Квалификация функционирования ОQ. Проверка целостности HEPA-фильтров

В процессе тестирования определяем следующие параметры:

- Концентрация частиц до фильтра
- Концентрация частиц после фильтра
- Допустимый проскок

ГОСТ Р ИСО 14644-3-2020, приложение В, п. В.7.2.4
«Критерий приемлемости»:

«При утечках более 0,01% от массовой концентрации аэрозоля до фильтра считается, что максимально допустимый проскок превышен».

**Класс фильтров H14 имеет интегральную эффективность 99,995%, поэтому иногда предъявляется требование к проскоку – не более 0,005%*

Приточный фильтр №1 (Вход воздуха основной камеры)				
Параметр		Значение		
1	Класс фильтра	H14		
2	Допустимый интегральный проскок, %	0,005		
3	Время отбора пробы, с	20		
4	Измеренное число частиц аэрозоля ($\geq 0,3$ мкм) до фильтра	изм. 1	изм. 2	изм. 3
		31445	320104	322114
5	Концентрация частиц контрольного аэрозоля ($\geq 0,3$ мкм) до фильтра, частиц/см ³	3378		
6	Измеренное число частиц ($\geq 0,3$ мкм) после фильтра	изм. 1	изм. 2	изм. 3
		122	120	132
7	Концентрация частиц ($\geq 0,3$ мкм) после фильтра, частиц/см ³	0,0132		
8	Интегральный проскок, %	0,00039		

Квалификация функционирования OQ. Проверка содержания частиц в воздухе

По ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 число точек отбора определяется в зависимости от площади:

Площадь чистого помещения, меньшая или равная, м ²	Минимальное число точек отбора проб (N_L)
2	1
4	2
6	3

Критерии приемлемости

- ✓ Класс чистоты — А.
- ✓ Состояние — оснащенное.

Таблица 2 — Классификация чистых помещений (зон) [Приложение N 1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза]

Класс чистоты	Максимально допустимая концентрация частиц, частиц/м ³ , с размерами	
	≥0,5 мкм	≥5,0 мкм
A	3 520	20



Квалификация функционирования OQ. Проверка герметичности (тест на утечку)

Тест герметичности камеры

Метод: pressure decay / определение часовой интенсивности утечки.

Критерии приемлемости

- ✓ Часовая скорость утечки Q/V составляет менее 0,5% об./ч.

Условия проведения стандартного теста на утечку в изоляторе:

- $P_{\text{раб}} \times 2$

ISO 10648-2 указывает, что скорость утечки определяется:

- при нормальном рабочем давлении — обычно около 250 Па, когда проверяется герметичность в эксплуатации;
- при приемочном испытании — при 1000 Па.

Но в п. 9.4.1 он говорит, что для устройств, работающих близко к атмосферному давлению — то есть при перепаде **менее 1000 Па** — нужны детально разработанные процедуры и достаточно чувствительное оборудование, а полученная величина утечки должна оцениваться с точки зрения пригодности для предполагаемого применения.



Квалификация функционирования OQ. Программное обеспечение

Целостность данных:

OQ 1 Проверка резервного копирования и восстановления

OQ 5 Проверка журнала аудита

OQ 6 Проверка целостности отчетов о данных

Доступ и безопасность:

OQ 2 Проверка контроля доступа

OQ 3 Проверка распределения прав доступа

Электронные подписи:

OQ 4 Проверка электронной подписи

Функциональная верификация ПО:

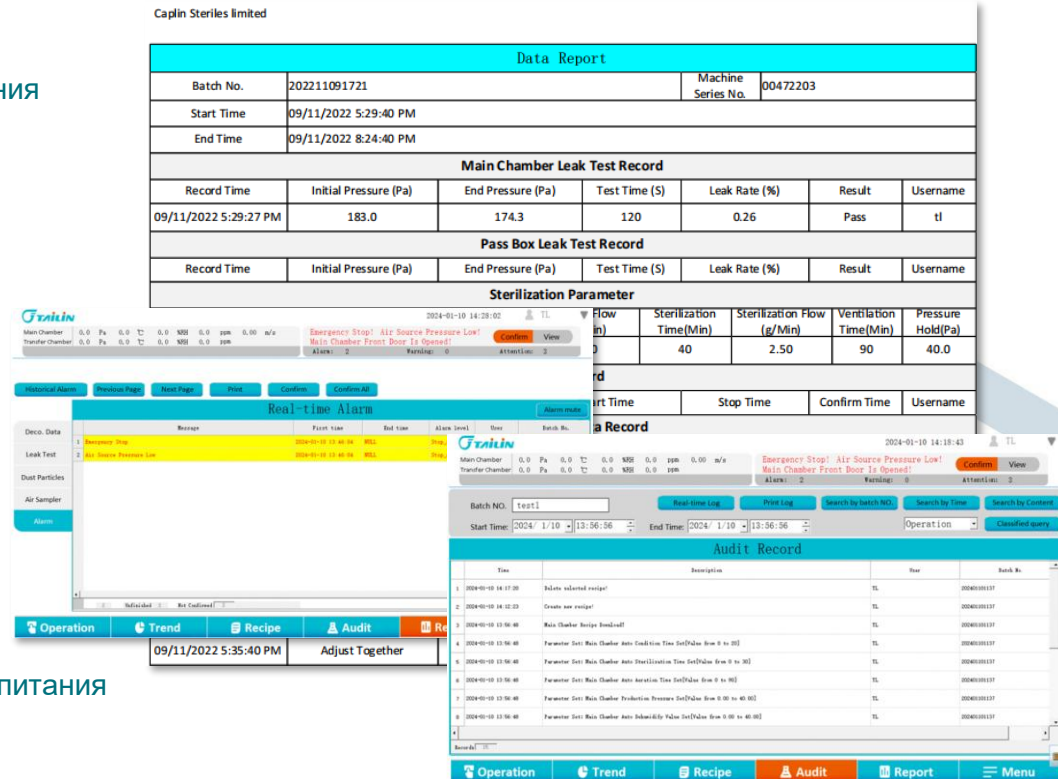
OQ 7 Проверка функций блокировок и сигнализации

OQ 17 Проверка аварийной остановки

OQ 18 Проверка эффективности управления

Отказы и восстановление:

OQ 16 Проверка отключения и восстановления электропитания



Квалификация функционирования OQ. Необходимые инструменты

Генератор аэрозоля



Счетчик частиц



Термоанемометр



Шумомер



Люксометр



Все средства измерения, применяемые в процессе квалификации должны быть внесены в реестр СИ РФ

Квалификация процесса PQ

Настройка рабочего режима и валидация цикла биодеконтаминации

- ✓ Проверка эффективности осушения
- ✓ Проверка режима загрузки
- ✓ Проверка эффекта распределения VHP
- ✓ Проверка эффективности вентиляции VHP
- ✓ Проверка эффективности стерилизации VHP
- ✓ Проверка безопасности оператора
- ✓ Проверка микробной контаминации воздуха седиментационным методом
- ✓ Проверка микробной контаминации воздуха
- ✓ Проверка микробной контаминации поверхностей

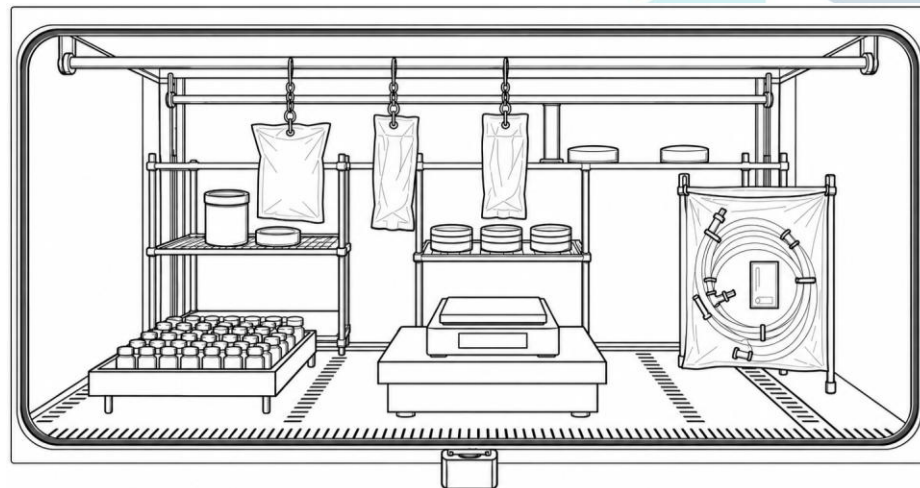


Квалификация процесса PQ. Валидация загрузки.

- Продумать и составить схему загрузки или/и сделать фото

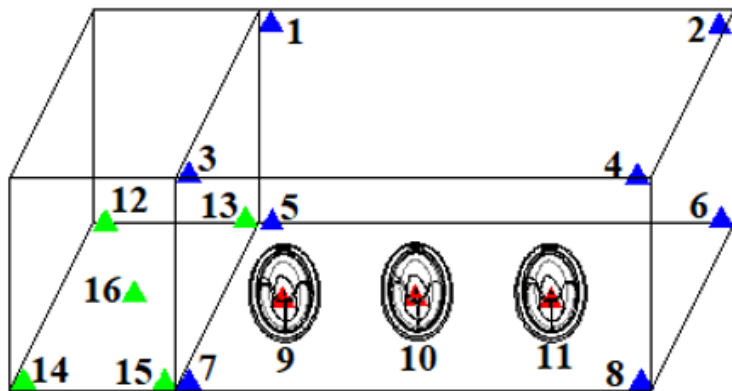
Материалы в рабочей камере следует размещать так, чтобы они не перекрывали друг друга и потоки воздуха и обеспечивали свободный доступ H_2O_2 ко всем поверхностям. Не допускается плотная укладка и взаимное экранирование предметов; между материалами необходимо оставлять зазоры.

- Составить список к схеме загрузки с указанием наименований всех загружаемых материалов (не забыть маркер, ножницы, чашки петри для аспирации, седиментации и биоиндикаторов)

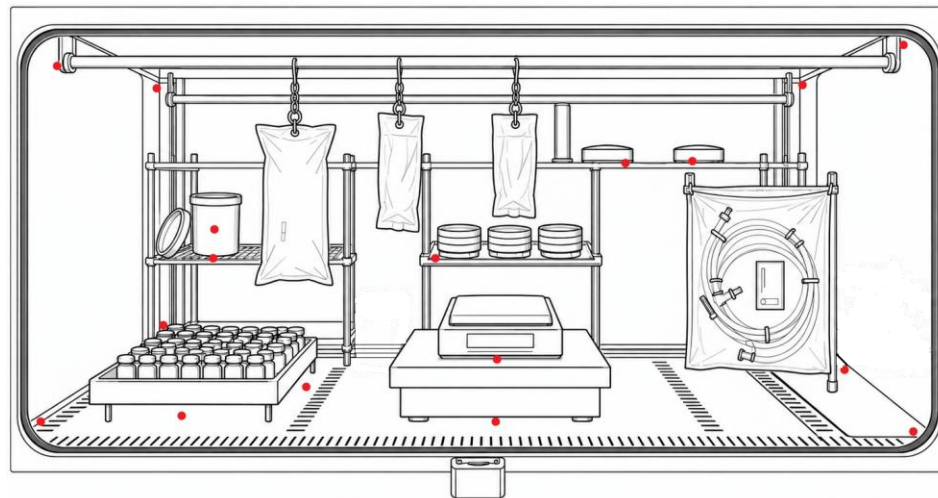


Квалификация процесса PQ. Размещение индикаторов

Схема стандартного размещения индикаторов



Пример размещения с доп. точками



Индикаторы:

Химические - Проверка эффективности распределения VNP

Биологические - Проверка эффективности стерилизации



Квалификация процесса PQ

Валидация биодеконтаминации при необходимости изменения времени цикла

- Проверить эффективность стандартного цикла
- Изменить параметры цикла (время этапа, расход перекиси)
- Проверить эффективность цикла с измененными параметрами
- При неудовлетворительных результатах снова изменить параметры и провести несколько итераций, пока эффективность не будет подтверждена 3 раза
- После настройки цикла, провести еще 3 цикла с биоиндикаторами

Осушение до (%)	000.0	
Время выхода на режим (мин)	000	Выход на режим, поток (г/мин) 000.00
Время стерилизации (мин)	000	
Время вентиляции (мин)	000	Стерилизация, поток (г/мин) 000.00

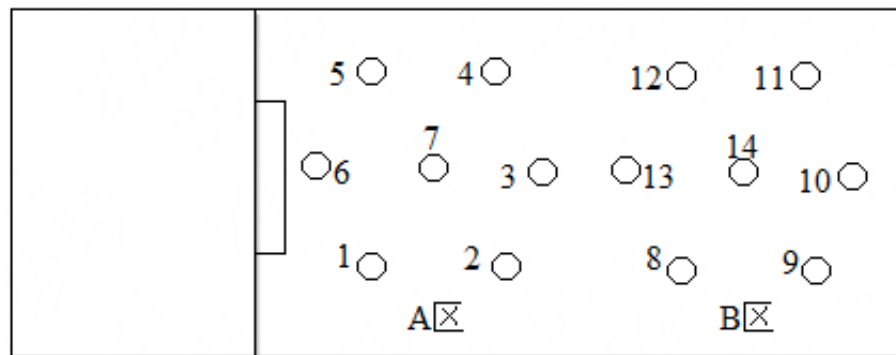
Цикл эффективен если:

- Все химические индикаторы изменили цвет
- Остаточное содержание перекиси после вентиляции $\leq 1\text{ppm}$
- После инкубации биологических индикаторов – нет роста

Квалификация процесса PQ. Проверка микробной контаминации воздуха и поверхностей

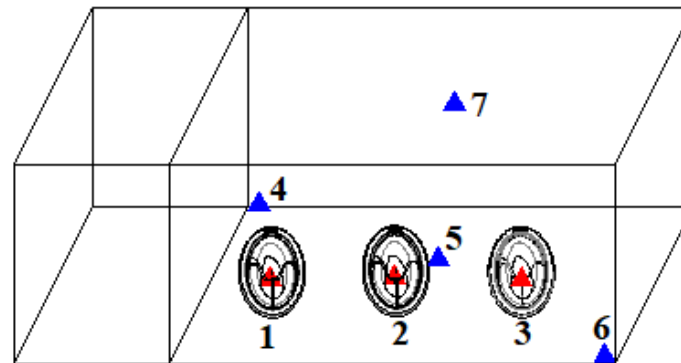
Питательная среда Tryptone Soy Agar (TSA)

Схема расположения чашек Петри для проверки микробной контаминации воздуха седиментационным методом



Поскольку экспозиция питательной среды в течение 4 часов может привести к обезвоживанию и снижению способности к росту, допускается проводить суммарный отбор проб методом последовательного (поочередного) открытия чашек Петри

Схема точек отбора проб для контроля микробной контаминации поверхностей



Отбор методом аспирации проводится встроенным пробоотборником воздуха. Объем отбора – 1000л

Квалификация процесса PQ. Проверка безопасности оператора

Контроль концентрации паров перекиси водорода в помещении во время процесса стерилизации с целью обеспечения безопасности оператора

Критерий приемлемости:

Во время процесса стерилизации концентрация паров перекиси водорода в окружающем пространстве составляет ≤ 1 ppm

Процедура измерения:

Контрольные точки измерения должны охватывать все зоны вокруг изолятора (особое внимание следует уделять участкам вблизи надувных уплотнений). Отбор проб следует выполнять на расстоянии не менее 30 см от поверхности камеры изолятора



Квалификация процесса PQ. Необходимые материалы и оборудование

- **Химические индикаторы**
- **Биологические индикаторы**
- **Чашки Петри с TSA (для аспирационного и седиментационного отбора воздуха)**
- **Контактные чашки для поверхностей**
- **Газоанализатор H_2O_2**
- **Инкубатор / термостат**



Чек-лист: соответствует ли асептический процесс установленным требованиям



Благодарим за внимание

ООО «КВТ ИНЖИНИРИНГ» | +7 (495) 018 01 85 | sales@kvt-eng.ru | kvt-eng.ru



Стенд № C6153

Для получения бесплатного электронного билета на выставку пройдите предварительную **регистрацию** на сайте выставки, указав наш промокод: **KVT**



Авторизованный дистрибьютор
ООО «КВТ ИНЖИНИРИНГ»

