



Микробиологический мониторинг производства, как часть стратегии контроля загрязнений

Директор по качеству
Российской группы компаний
АО «Р-Фарм» Т.М. Вязьмина

Микробиологический мониторинг производства, как часть стратегии контроля загрязнений

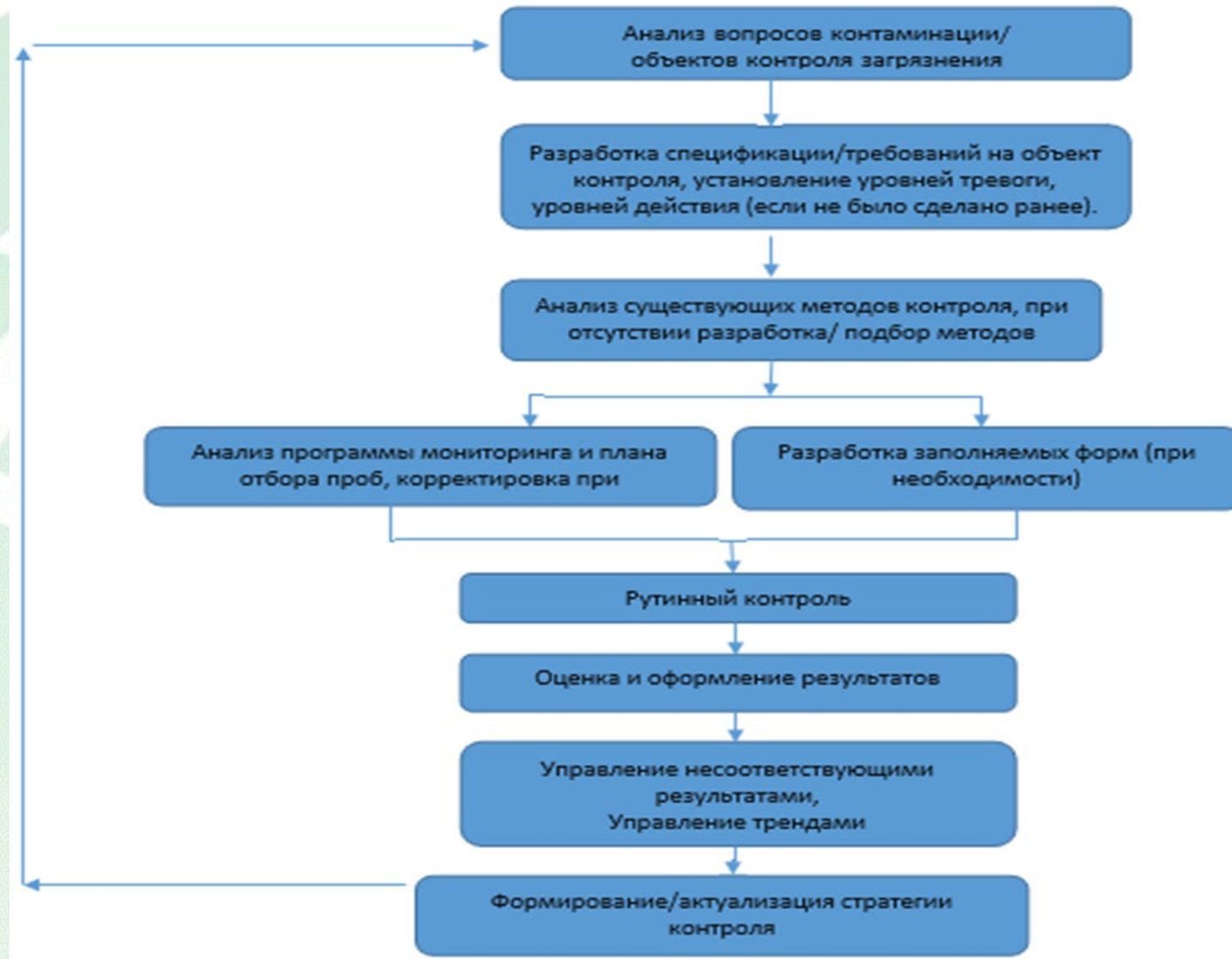


- Стратегия контроля загрязнений - новое формальное требование Приложения 1 к GMP EU, которое существует в виде проекта.
- Ожидание регулятора.
- Микробиологический мониторинг производственной среды – часть стратегии контроля загрязнений

Стратегия контроля загрязнений



Блок – схема внедрения стратегии контроля загрязнений на предприятии



Микробиология для немикробиологов



Микробиологический мониторинг производства как часть стратегии контроля загрязнений, Суздаль, 29 мая 2021г.



Базовые основы микробиологии должны знать все работники фармпроизводства. Если человек этих основ не знает, он никогда не будет правильно выполнять операции по подготовке перед началом выполнения производственных активностей: правильно мыть руки, в верной последовательности надевать одежду, соблюдать правильный порядок дезобработки рук или дезобработки оборудования перед и во время работы и др. мероприятий. Поэтому так важно знать азы микробиологии, понимать важность эффективного микробиологического мониторинга на производстве лекарственных средств, как инструмента управления рисками для качества ЛС

Программа микробиологического мониторинга производственной среды



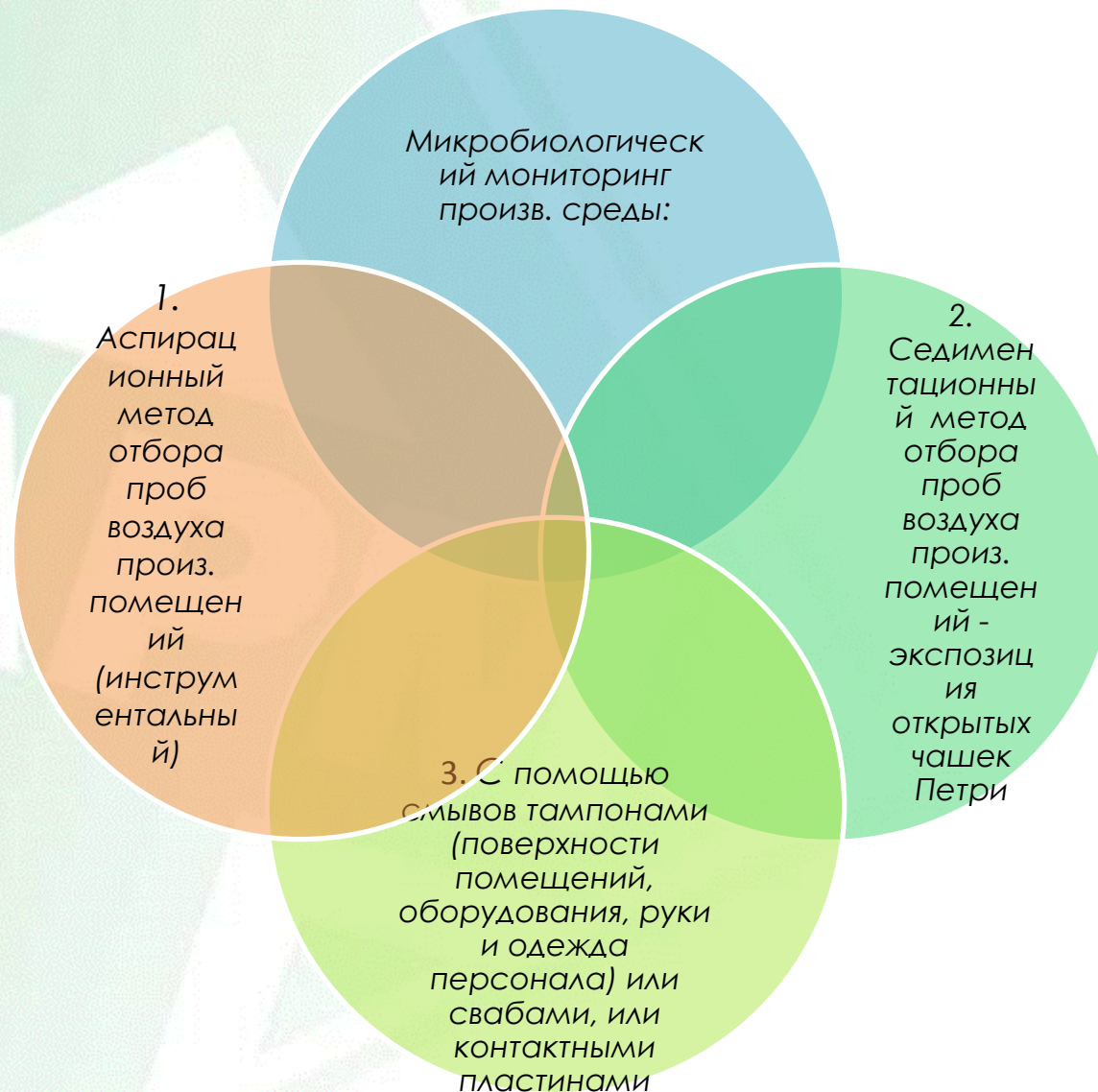
- выделение микроорганизмов из производственной среды
- посев, если требуется, на питательную среду и культивирование
- учет результатов
- анализ совокупности полученных при мониторинге данных

Объем пробы воздуха устанавливается опытным путем, с учетом характеристик используемого пробоотборника и концентрации микроорганизмов в тестируемой зоне.

Для снятия смывов с плоских поверхностей рекомендуемой является площадь размером 24-30 кв.см, а также стандартные места, например отпечатки пальцев на агаре, смыв тампоном с предплечий рук на технологической одежде операторов. Использование контактных пластин.



Микробиологический мониторинг производственной среды





Точки отбора проб

- ❖ Перечни точек отбора проб для контроля микробиологических параметров однозначно идентифицируют и указывают в программе мониторинга, а также размещают на схемах производственных помещений с технологическим оборудованием. Важно также идентифицировать эти точки в самих производственных помещениях!
- ❖ Число точек отбора проб воздуха зависит от площади контролируемого помещения:
 - в помещении площадью до 15м² - пробу отбирают в одной точке;
 - в помещении площадью 15 - 100м² - в двух точках;
 - в помещении площадью более 100м² - в пяти точках.
- ❖ Точки отбора проб (смывов) с поверхностей помещений и оборудования расположены в критических точках - зонах наиболее высокой вероятности контаминации продукта, в местах наибольшего риска скопления микроорганизмов при нормальном рабочем процессе:
 - открытый продукт;
 - места труднодоступные для очистки;
 - открытое технологическое оборудование;
 - открытый материал первичной упаковки;
 - места наиболее активного движения персонала , материалов.

Регистрация данных, оценка результатов



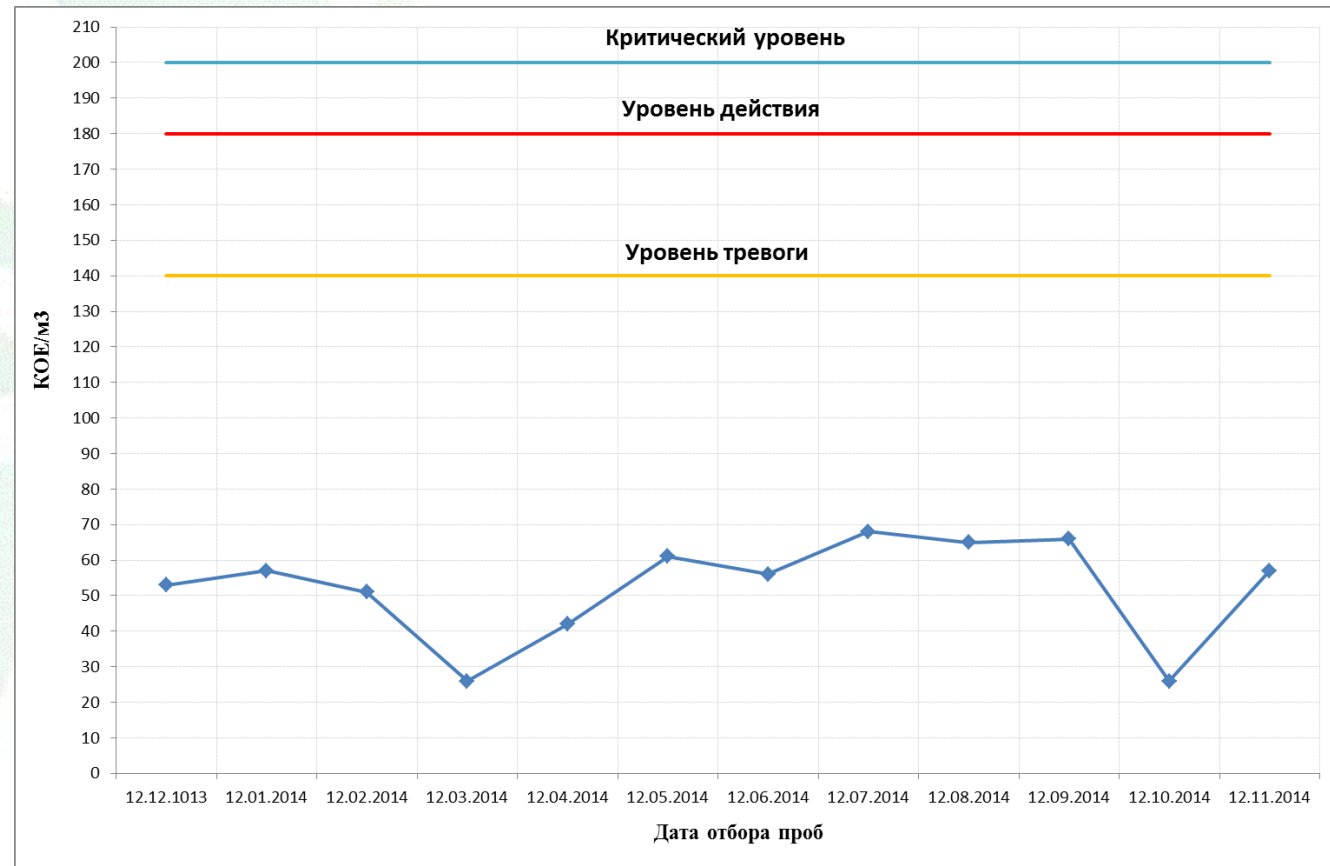
- ❖ Результаты мониторинга должны фиксироваться в разработанных и утвержденной формах протоколов и проходить оценку на соответствие установленным критериям приемлемости:
 - Нормальный - I уровень;
 - Некритический - II уровень (уровень тревоги);
 - Критический - III уровень (уровень действия).
- ❖ Необходимо разработать мероприятия для случаев достижения и превышения уровня тревоги и уровня действий и перед предоставлением результатов мониторинга оценивать вариабельность данных, проводить статистическую обработку данных , а также оценку наличия трендов.
- ❖ Идентификация микроорганизмов
- ❖ Определение штаммов, характерных для конкретной производственной среды (домашняя коллекция)

Регистрация данных, оценка результатов



Дата отбора пробы	КОЕ/м3 (Класс D)
12.12.1013	53
12.01.2014	57
12.02.2014	51
12.03.2014	26
12.04.2014	42
12.05.2014	61
12.06.2014	56
12.07.2014	68
12.08.2014	65
12.09.2014	66
12.10.2014	26
12.11.2014	57

Найдите ошибку



Мониторинг производственной среды, ВО, ВДИ и др. объектов



- На предприятии должен быть утвержден СОП или СТП «Мониторинг производственной среды»
- Мониторинг осуществляется в соответствии с требованиями Приказа Минпромторга РФ №916, 77 Решения №77 ЕАЭС, ГОСТ Р ИСО 14644-5-2005, руководств PIC/S и WHO
- **Должен проводиться следующий мониторинг производственной среды:**
 - воды питьевой на этапе подготовки воды для получения воды очищенной
 - воды очищенной в системе её хранения и распределения
 - воды для инъекций в системе её хранения и распределения
 - технологических газов в системах распределения
 - чистоты воздуха в устройствах однонаправленного потока (боксах микробиологической безопасности, установках ламинарного потока)
 - чистоты воздуха помещений классов D, C, B, A
 - микробиологической чистоты поверхности оборудования и помещений классов D, C, B, A
 - микробиологической чистоты рук персонала
 - микробиологической чистоты технологической одежды
 - микробиологической чистоты растворов моющих и дезинфицирующих средств

Мониторинг производственной среды, ВО, ВДИ и др. объектов



- Периодичность контроля и методы отбора проб при мониторинге

Объект мониторинга	Периодичность контроля, метод отбора проб
Вода питьевая	Не реже 1 раза в неделю (согласно плана отбора проб и «Перечня точек отбора проб для мониторинга воды»)
Вода очищенная	Не реже 1 раза в 3 месяца из каждой точки (согласно плана отбора проб и «Перечня точек отбора проб для мониторинга воды»), определённой анализом рисков по результатам квалификации системы получения, хранения и распределения воды очищенной для рутинного мониторинга, методом, описанным в СОП по отбору проб воды
Вода для инъекций и конденсат чистого пара	Не реже 1 раза в неделю из каждой точки (согласно плана отбора проб и «Перечня точек отбора проб для мониторинга воды»), определённой анализом рисков по результатам квалификации системы получения, хранения и распределения воды для инъекций для рутинного мониторинга, методом, описанным в СОП по отбору проб воды
Технологические газы	Не реже 1 раза в месяц из каждой точки (согласно плана отбора проб и «Перечня проб для мониторинга технологических газов»), определённой анализом рисков по результатам квалификации систем получения и распределения технологических газов, методом, описанным в СОП по отбору проб технологических газов.

Мониторинг производственной среды, ВО, ВДИ и др. объектов



- Периодичность контроля и методы отбора проб при мониторинге

Объект мониторинга	Периодичность контроля, метод отбора проб	
Воздух помещений класса D	Мониторинг содержания аэрозольных частицы	
	Не регламентируется	
	Микробиологический Мониторинг	
	<i>Помещения, в которых, по условиям ведения технологического процесса, возможен контакт продукта, чистых форматных частей и инвентаря с окружающим воздухом (согласно плана отбора проб и «Перечня точек отбора проб для мониторинга помещений и оборудования)»</i>	(согласно плана отбора проб и «Перечня точек отбора проб для мониторинга помещений и оборудования)»
В оснащённом состоянии: не реже 1 раза в месяц из каждой точки отбора для рутинного мониторинга, параллельно методами аспирации и седиментации	В эксплуатируемом состоянии: не реже 1 раза в две недели из каждой точки отбора для рутинного мониторинга, параллельно методами аспирации и седиментации	
<i>Помещения, в которых, по условиям ведения технологического процесса, контакт продукта с окружающим воздухом не происходит.</i>	Не реже 1 раза в месяц из одной точки отбора в помещении для рутинного мониторинга, чередуя методы аспирации и седиментации	
Не реже 1 раза в месяц из одной точки отбора в помещении для рутинного мониторинга, чередуя методы аспирации и седиментации	Не реже 1 раза в месяц из одной точки отбора в помещении для рутинного мониторинга, чередуя методы аспирации и седиментации	

Отбор проб на микробиологическую чистоту воздуха, поверхностей помещений и оборудования, технологической одежды и перчаток персонала производится в соответствии с требованиями СОП по отбору проб на микробиологическую чистоту.

Отбор проб аэрозольных частиц воздуха производится в соответствии с требованиями СОП по эксплуатации портативного счетчика частиц.

Мониторинг производственной среды, ВО, ВДИ и др. объектов



- Периодичность контроля и методы отбора проб при мониторинге

Объект мониторинга	Периодичность контроля, метод отбора проб
Микробиологический мониторинг	
<i>Помещения, в которых, по условиям ведения технологического процесса, возможен контакт продукта, чистых форматных частей и инвентаря с окружающим воздухом (Перечень точек отбора проб для мониторинга помещений и оборудования)</i>	
В оснащённом состоянии: не реже 1 раза в две недели из каждой точки отбора параллельно методами аспирации и седиментации	В эксплуатируемом состоянии: не реже 1 раза в две недели из каждой точки отбора для рутинного мониторинга, параллельно методами аспирации и седиментации
<i>Помещения, в которых, по условиям ведения технологического процесса, контакт продукта с окружающим воздухом не происходит («Перечень точек отбора проб для мониторинга помещений и оборудования»).</i>	
Не реже 1 раза в месяц из одной точки отбора в помещении для рутинного мониторинга, чередуя методы аспирации и седиментации	



Мониторинг производственной среды, ВО, ВДИ и др. объектов

- Периодичность контроля и методы отбора проб при мониторинге

Объект мониторинга	Периодичность контроля, метод отбора проб
Воздух, подаваемый через HEPA-фильтры в устройствах однонаправленного потока (боксах микробиологической безопасности, установках ламинарного потока) для биотехнологических процессов	<p><i>Для устройств, находящихся в помещениях класса CNS - в сроки, определённые для реквалификации устройства, в формате протокола реквалификации.</i></p> <p><i>Для устройств, находящихся в помещениях класса чистоты D в эксплуатируемом состоянии:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <u>микробиологический контроль</u> не реже 1 раза в две недели из каждой точки отбора параллельно методами аспирации и седиментации- <u>контроль аэрозольных частиц</u> не реже, чем 1 раз в месяц из каждой точки отбора <p><i>Для устройств, находящихся в помещениях класса чистоты C – в эксплуатируемом состоянии</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <u>микробиологический контроль</u> не реже 2 раз в неделю из каждой точки отбора параллельно методами аспирации и седиментации- <u>контроль аэрозольных частиц</u> не реже, чем 1 раз в неделю из каждой точки отбора- <u>микробиологический мониторинг</u> методом аспирации и контроль аэрозольных частиц в течение всего времени осуществления операции наполнения в данной зоне.

Мониторинг производственной среды, ВО, ВДИ и др. объектов



- Периодичность контроля и методы отбора проб при мониторинге

Объект мониторинга	Периодичность контроля, метод отбора проб
Поверхность помещений класса D, внешняя поверхность оборудования, где не проводится работа с открытым продуктом	Не реже чем 1 раз в месяц в оснащённом состоянии, до начала производства в помещениях, методом смыва тампоном или отпечатком контактной пластиной (диаметром 55 мм) из точек для рутинного мониторинга («Перечень точек отбора проб для мониторинга помещений и оборудования»)
Внешняя поверхность оборудования, в помещениях класса D, где проводится работа с открытым продуктом	В оснащённом состоянии между производственными циклами– не реже, чем один раз в месяц Отбор проб вести методом смыва тампоном из точек для рутинного мониторинга («Перечень точек отбора проб для мониторинга помещений и оборудования»)
Внешняя поверхность оборудования и помещений, в помещениях класса C, где проводится работа с открытым	- два раза в неделю во время производственного процесса - один раз в две недели в оснащённом состоянии

Стратегия контроля загрязнений



- На предприятии должен быть утвержден СТП «Стратегия контроля загрязнений», стратегия контроля загрязнений осуществляется в соответствии с требованиями GMP EU проект Приложения 1;

Данный документ предоставляет общие указания, которые должны использоваться для производства всех видов стерильной продукции при применении принципов управления рисками для качества (QRM) для гарантии предотвращения загрязнения конечного продукта микроорганизмами, частицами и пирогенами.

Концепция управления рисками для качества используется в качестве упреждающего инструмента при контроле перекрестной контаминации. Использование концепции риск-ориентированного подхода применяется для анализа проблем перекрестной контаминации на всех этапах ее жизненного цикла, принятия решений относительно процессов, процедур по предупреждению перекрестной контаминации.

Стратегия контроля загрязнения – запланированный набор мероприятий контроля микроорганизмов, пирогенов и частиц, полученный на основе текущего понимания в отношении продукта и процесса, который гарантирует эффективность процесса и качество продукта. Контрольные мероприятия могут включать в себя параметры и характеристики, относящиеся к активному веществу, вспомогательному веществу, материалам и компонентам лекарственного средства, рабочие условия мощностей и оборудования, мероприятия межоперационного контроля, спецификации готового продукта, связанные с ними методики, а также частоту проведения мониторинга и контроля.

- Стратегия контроля загрязнения должна оформляться по форме Протокол анализа рисков СОП «Управление рисками для качества» (используется метод FMECA/FMEA).
- Внедрение стратегии контроля загрязнений на Предприятии представлено в виде Блок – схемы внедрения стратегии контроля загрязнений.

Стратегия контроля загрязнений



Основными элементами такой стратегии контроля являются:

- **Проектирование (дизайн) как площадки, так и процесса.** Цель- определить концепцию строительства/реконструкции зданий и сооружений по результатам проведенного анализа рисков.
- ✓ Планировочные решения помещений должны соответствовать логической последовательности производственных операций и требуемым уровням чистоты.
- ✓ При производстве и/или испытании иммунобиологических лекарственных препаратов с использованием микроорганизмов III-IV группы патогенности (опасности) работу необходимо проводить при соблюдении соответствующих санитарно-эпидемиологических правил с разделением на «чистую» и «заразную» зоны во избежание контаминации.
- ✓ Производственные и складские помещения должны быть спроектированы с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами.
- ✓ В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции), необходимо предпринимать специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.
- ✓ Персональные и материальные шлюзы должны быть спроектированы и использоваться для обеспечения физического разделения и минимизации загрязнения разных зон микроорганизмами и частицами.
- ✓ Лаборатории контроля качества должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовали требованиям к проводимым в них работам.
- ✓ Помещения для упаковки лекарственных препаратов должны быть специально спроектированы, расположены таким образом и иметь достаточную площадь для правильного расположения оборудования, хранения и перемещения материалов, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации

Стратегия контроля загрязнений



Основными элементами такой стратегии контроля являются:

- **Оборудование и Помещения.** Цель- выбор производственного оборудования и комплекса чистых помещений (А,В,С,Д), с учетом выбранного оборудования и по результатам проведенного анализа рисков, с учетом концепции «качество через дизайн».
- ✓ Производственные помещения разделяются на: чистые помещения/ зоны (классы чистоты А, В, С, D), в которых осуществляются критические процессы (например, розлив стерильных лекарственных средств) и контролируемые, но неклассифицированные помещения, в которых осуществляются некритические процессы (например, вторичная упаковка).
- ✓ Чистые помещения обеспечивают подачей профильтрованного воздуха, поддерживая положительное давление и/или поток воздуха относительно фоновой среды более низкого класса при всех рабочих условиях. В смежных помещениях разных классов чистоты поддерживается перепад давления.
- ✓ Чистые помещения подлежат биодеконтаминации, уборке и дезинфекции (с использованием спороубивающих дезинфектантов) с установленной периодичностью.
- ✓ Производственные помещения (отдельные) должны быть спроектированы и построены с окнами или оснащены камерами видеонаблюдения, которые обеспечивают возможность обзора всех критических мероприятий, проводимых в чистых зонах.
- ✓ Двери передаточного окна или персональных и материальных шлюзов не открываются одновременно, предусмотрена система блокировки одновременного открытия дверей.
- ✓ Для стерильного производства, используется закрытое оборудование (барьерные системы с ограниченным доступом (RABS) или изоляторы), одноразовые системы (культуральные мешки, системы для розлива, иглы и трубки)), которые снизят необходимость вмешательств со стороны человека. При использовании открытого оборудования или его открытии предпринимаются меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск контаминации.
- ✓ Должны быть разработаны письменные инструкции/СОП по очистке и дезинфекции оборудования. Процесс спороубивающей дезинфекции на оборудовании осуществляется после настройки.
- ✓ Оборудование и форматные части должны очищаться, храниться и подвергаться санитарной обработке или стерилизоваться.
- ✓ Должна быть процедура по организации и выполнению планового технического обслуживания и ремонта оборудования и помещений.
- ✓ Для предотвращения перекрестной контаминации посредством удержания остаточного продукта на контактирующих поверхностях после очистки, проводится валидация очистки оборудования (для критических контактирующих поверхностей), для критических не контактирующих поверхностях – верификация очистки.
- ✓ Перчатки (изолятора или RABs) должны проверяться на наличие утечек непосредственно перед обработкой каждой серии и после неё.

Стратегия контроля загрязнений



- **Персонал.** Цель - определить комплекс требований к персоналу в зависимости от выполняемых операций для минимизации рисков микробиологического загрязнения, а также пирогенного загрязнения и загрязнения частицами, так как напрямую зависит как от навыков, обучения и отношения участвующего в производственном процессе персонала, так и использования технологической одежды.

Необходимо ограничение доступа персонала, задействованного на участке с обращением вируса, на участок чистых операций (культивирование клеток).

- ✓ Весь персонал, занятый в чистых зонах, должен проходить регулярное **обучение**.
- ✓ Персонал, участвующий в процессе производства стерильных препаратов, должен соответствовать высоким стандартам личной гигиены и чистоты, иметь квалификацию **по асептическим процессам** (для работы в зонах А,В).
- ✓ **Количество персонала**, которому разрешается входить в чистые помещения должно быть ограничено и сведено к минимуму на основании оценки рисков.
- ✓ Должна проводиться стирка и смена технологической одежды с установленной периодичностью.
- ✓ При выборе технологической одежды необходимо выполнять строгие требования:

Инженерные системы. Цель - выбор систем вентиляции и кондиционирования, систем воды для инъекций и воды очищенной и т.д., учитывая проект, конструкцию, встроенные автоматические датчики контроля показателей (например, системы вентиляции, фильтрации и кондиционирования чистых помещений снабжены оборудованием для контроля давления воздуха, влажности и температуры) данных систем для минимизации рисков контаминации;

- ✓ Должны быть установлены требования по техническому обслуживанию систем вентиляции и кондиционирования, замене фильтрующих элементов вентиляционных систем в чистых помещениях.
- ✓ Вода для инъекций производится, хранится и распределяется таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 °С. На установках систем подготовки воды для инъекций устанавливаются технологии для мониторинга общего органического углерода и электропроводности. Мониторинг проводится в точках/локациях, определённых на основе рисков.
- ✓ Должна проводиться периодическая дезинфекция системы (с помощью тепла или химических веществ) для минимизации рисков загрязнения микроорганизмами.
- ✓ Анализ и управление трендами критических параметров инженерных систем для осуществления соответствующих инженерно-технических действий.

Стратегия контроля загрязнений



- **Контроль качества (включая мероприятия входного контроля сырья и материалов, межоперационного контроля, выпускающего контроля).** Цель – определить порядок отбора проб, движения проб в лабораторию, входного контроля сырья и материалов, межоперационного контроля, выпускающего контроля качества ГП.
- ✓ Отбор проб должен осуществляться в отдельной зоне помещения отбора проб, имеющей соответствующий класс чистоты (например, отбор проб сырья для производства стерильной продукции (подвергающейся стерилизации) осуществляется в помещении класса чистоты С или в оборудовании (ламинаре, изоляторе), обеспечивающем данный класс чистоты или выше.
- ✓ Испытание сырья и материалов должно осуществляться в соответствии со спецификациями на сырье и материалы. В которых указан обязательный контроль, в зависимости от назначения сырья, по показателям *«Микробиологическая чистота»*, *«Стерильность»*, *«Бактериальные эндотоксины»*, *«Пирогенность»*, *«Посторонние вирусы»*.
- ✓ Контроль готовой продукции осуществляется в соответствии со спецификацией на Готовую продукцию и нормативной документацией на лекарственный препарат. Помимо прочего контроль готовой продукции осуществляется и по таким показателям, как: *«Стерильность»*, *«Бактериальные эндотоксины»*, *«Пирогенность»*, *«Механические включения (видимые, не видимые)»*, *«Микробиологическая чистота»* (что применимо к конкретному продукту).

Стратегия контроля загрязнений



- **Элементы упаковки и укупорки продукции** первичные упаковочные материалы, используемые в производстве, должны быть:
 - ✓ нетоксичными, совместимыми с лекарственными средствами, не должны выделять видимые и невидимые частицы, также должны обладать свойствами защищающими лекарственное средство от неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, способных повлиять на его качество или эффективность, таких как свет, температура, атмосферные газы и пары воздуха (кислород, углерода оксид, влага и др.), микробиологического загрязнения, а также препятствовать проницаемости (проникновению) указанных факторов к лекарственному средству через материалы упаковки и укупорочные средства.
 - ✓ Материалы первичной упаковки должны проходить входной контроль (в том числе по показателю «Микробиологическая чистота», «Стерильность» в зависимости от используемой первичной упаковки).
 - ✓ Первичная упаковка и её компоненты очищаются с использованием прошедших валидацию процессов для гарантии соответствующего контроля загрязнения частицами, пирогенами или контроля бионагрузки.



Стратегия контроля загрязнений

- **Оценка поставщиков.** Цель – закупка сырья и материалов у одобренных поставщиков. Должна быть разработана соответствующая процедура с одобрением или отклонением поставщика сырья, материалов и услуг.
- **Оценка технологических рисков** осуществляется на основании действующей процедуры предприятия;
- **Валидация процесса** в соответствии с СОП Предприятия;
- **Профилактическое обслуживание** – поддержание оборудования и помещений (плановое и внеплановое обслуживание) в соответствии с СОП предприятиями;
- **Очистка, дезинфекция и деcontаминация** осуществляются в соответствии с валидированными процедурами Предприятия;
- **Системы мониторинга** (включая оценку технической возможности внедрения научных, современных методик, оптимизирующих процесс обнаружения/детектирования загрязнения среды) (мониторинг чистых помещений в соответствии с СОП (перепад давления, температура, влажность, частицы, микробиологический мониторинг));
- **Предотвращение** – определение трендов, расследования, CAPA, определение первопричин и необходимость использования более робастных устойчивых инструментов для проведения расследований в соответствии с утвержденными процедурами Предприятия;
- **Непрерывное совершенствование контроля загрязнений на основе информации, полученной из вышеуказанных систем.**

Стратегия контроля загрязнения будет актуализироваться по результатам обзора качества продукции, контроля трендов, обзора рисков.



Благодарю за внимание!



Директор по качеству
Российской группы компаний
АО «Р-Фарм» Т.М. Вязьмина
tm.vyazmina@rpharm.ru