

IV. Мониторинг чистых помещений и чистых зон

15. (8) Необходимо проводить текущий мониторинг чистых помещений и чистых зон в период их эксплуатации. Точки отбора проб для текущего мониторинга выбирают на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений и (или) чистых зон.

16. (9) Для зон класса А мониторинг частиц должен проводиться непрерывно на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность, в частности, живые организмы или радиологическая опасность. В таких случаях мониторинг следует осуществлять во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска. Также необходимо проводить мониторинг во время моделирования операций. В зонах класса А мониторинг должен проводиться с такой частотой и при таком объеме отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы, а в случае выхода за предел предупреждения - поднять тревогу.

Непосредственно в месте наполнения не всегда возможно продемонстрировать низкие уровни частиц размером * 5,0 мкм в процессе наполнения из-за образования частиц или капель из самого продукта.

17. (10) Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы мониторинга частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В. В зонах класса В мониторинг должен проводиться с такой частотой и соответствующим объемом отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать изменения уровня контаминации и любые ухудшения работы системы, а в случае выхода за уровень тревоги можно было бы принять экстренные меры.

18. (11) Системы мониторинга аэрозольных частиц могут состоять из независимых счетчиков частиц, из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц, или объединять эти два подхода. При выборе систем контроля должны учитываться требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб необходимо учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга необходимо также учитывать любой риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе, например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных лекарственных препаратов.

19. (12) При использовании автоматизированной системы текущего мониторинга объем проб зависит, как правило, от скорости отбора проб используемой системы. Объем проб при текущем мониторинге может отличаться от объема проб при проведении квалификации чистых помещений и чистых зон.

20. (13) В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером * мкм имеет особое значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером * 5,0 мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и прочих факторов. Однако если счетчик последовательно и систематически регистрирует малое число частиц, то это указывает на возможность контаминации, что требует расследования. Такие случаи могут заблаговременно указывать на неисправность системы вентиляции и кондиционирования, установки

наполнения или свидетельствовать о нарушении правил во время наладки оборудования или его эксплуатации.

21. (14) Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в таблице, должно достигаться после короткого периода очистки продолжительностью 15-20 минут (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

22. (15) Мониторинг зон класса С и D в эксплуатируемом состоянии должен осуществляться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Требования к уровню тревоги и уровню действия будут зависеть от характера выполняемых операций, однако в любом случае должно быть достигнуто рекомендованное значение "периода очистки".

23. (16) Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные нормативы чистоты.

24. (17) Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены в таблице № 2, а также в пунктах 35-42 настоящего Приложения.

Таблица № 2

Класс	Примеры операций для продукции, подлежащей финишной стерилизации (пункты 35-37 настоящего Приложения)
A	Наполнение продукции, которую нельзя подвергать риску контаминации
C	Приготовление растворов, которые нельзя подвергать риску контаминации. Наполнение продукции
D	Приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего наполнения

Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях (пункты 38-42 настоящего Приложения)
A	Асептическое приготовление и наполнение
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Операции с материалами после мойки

25. (18) При выполнении асептических процессов необходимо постоянно проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластин. Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга должны учитываться при проведении обзора досье на серию для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить мониторинг поверхностей и персонала. Также должен проводиться дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса, в частности, после валидации систем, очистки и дезинфекции.

26. (19) Рекомендуемые пределы при микробиологическом мониторинге чистых зон в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице № 3.

Таблица № 3

Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации (а)			
	В воздухе, КОЕ/куб. м	Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч (b)	Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примечание:
 (а) Приведены средние значения.
 (b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

27. (20) По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: уровень тревоги и уровень действия. В операционных процедурах должны быть описаны корректирующие действия в случае превышения этих пределов.