Мониторинг помещения и оборудования на производстве(микробиологический мониторинг)

Тажиева Л.О.

- Мониторинг, как и валидация, является неотъемлемой частью GMP и производства лекарств. Современное обеспечение качества не считает достаточным проведение одной лишь проверки готового продукта на стерильность или микробную загрязненность, и уделяет особое внимание максимальному ограничению риска контаминации во всем производственном процессе. Выявление возможного загрязнения является целью проведения микробиологического мониторинга. Проводится данный вид мониторинга как в чистых помещениях, так и в контролируемых зонах на производстве и в лабораториях.
- Особенно важен мониторинг среды при производстве стерильных лекарств, в частности, препаратов, производимых в асептических условиях. Проводится мониторирование всех критических факторов, которые могут быть источником микробиологической контаминации продукта – водных систем, чистых помещений и контролируемых зон, стерилизации, непосредственно производства, очистки и дезинфекции.

Требования нормативной документации к проведению мониторинга исходят из документов GMP или норм ISO.

Требования GMP:

- EU Guide — Sterile Drug Products, Anex 1, Revised in 2009 (в Чехии VYR-32)
- FDA Guideline on Aseptic Processing 1987, Revised 2004
- USPMicrobiological Evaluation of Clean Rooms and other Controlled Environments
- PDA Technical Report Nr.13, Fundamentals of an Environmental Monitoring Program

Требования ISO:

- ISO 1348 — 1 Aseptic Processing of Health Care Product
- ISO 14644 — 1 Cleanrooms and associated controlled environments
- ISO 14698 – Cleanrooms and associated controlled environments
- Biocontamination control

Данные документы описывают чистые помещения, выполняемую в них работу, а также содержат рекомендации по составлению планов мониторинга, периодичности и размещению точек пробоотбора, используемых методик. Некоторые документы содержат рекомендации по установлению лимитов для отдельных классов чистоты.

Чистые помещения

Целью чистого помещения является защита продукта от контаминации производственного помещения. Прежде всего, производство стерильных препаратов должно проводиться в чистых помещениях, оборудование кондиционирования которых обеспечит защиту критических операций. Наиболее строгие требования предъявляются в отношении чистых помещений для асептического производства.

Основные требования к организации чистых помещений:

- Строительное решение должно обеспечить легкость уборки.
- Воздух должен поступать в помещения через HEPA фильтры. Кратность воздухообмена регламентируется.
- Вход в помещения должен быть позволен только работающему в них персоналу, прошедшему обучение.
- Для работы в чистых помещениях используется защитная спецодежда.
- Материал, поступающий в чистые помещения, должен тщательно деконтаминироваться.
- Рабочие процедуры и методы должны валидироваться, периодически актуализироваться и проверяться.

Рекомендуемые пределы микробиологической контаминации

Класс	В воздухе, КОЕ*/м3	Седиментационное осаждение на пластину ?90 мм КОЕ/4 часа	Контактные пластины ?55 mm КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев в перчатке КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

*КОЕ = колониеобразующая единица

Используются 2 вида лимитов — тревоги и действия.

Лимит действия (ЛД) — значение, превышение которого должно вызвать незамедлительную ответную реакцию.

Лимит тревоги (ЛТ) — значение, предупреждающее о том, что результат в данной точке хуже обычного и может достичь лимита действия.

На новых производствах в качестве ЛД используются лимиты рекомендованные, ЛТ вначале не используются. Затем фирма устанавливает свои собственные лимиты, рассчитанные на основе полученных результатов. Поскольку ЛТ мало отличается от ЛД (при низких значениях КОЕ), то для микробиологического мониторинга не используется.

Программа мониторинга

Основной микробиологический мониторинг включает отслеживание:

- Контаминации воздуха – активным методом (при помощи прибора) и пассивным (седиментационные пластины).
- Контаминации поверхностей – метод отпечатков на агаровую среду, метод взятия мазков с поверхности
- Контаминации работников — метод отпечатков на агаровые пластины

Во всех случаях речь идет о культивационных методах на агаровой среде с подсчетом количества колоний.

На асептических производствах также контролируется:

- стерильность первичной упаковки
- микробиологическая нагрузка инъекционного препарата перед фильтрацией — Bioburden
- стерильность дезсредств, использованных для последней санитации
- эффективность методов стерилизации — область контроля, входящая в валидацию.

Программа мониторинга должна иметь статус обязательного к исполнению документа и содержать следующую информацию:

- описание помещений, точек пробоотбора, план размещения точек или их фотографии
- установление критических точек (открытый продукт, частое вмешательство оператора и т.д.)
- периодичность пробоотбора и время взятия проб
- ссылки на методики — пробоотбора, инкубации, оценки результатов
- установление ответственности за определенные операции
- установление ЛТ и ЛД
- описание мер, которые должны быть приняты при превышении лимитов

Оценка результатов

- Для оценки результатов мониторинга имеют значение как комплекты данных по отдельным сериям, так и длительное отслеживание отдельных параметров — трендов.
- При оценке результатов по отдельным сериям выявленное количество КОЕ сравнивается с предельными значениями. В случае превышения обнаруженные микроорганизмы идентифицируются. Целью идентификации является установление вероятной причины контаминации. В зависимости от обнаруженного микроорганизма делается вывод о возможном источнике загрязнения — вода, воздух, персонал, сырье и т.д.