

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ТРЕБОВАНИЯ
к воде, используемой для производства лекарственных средств

I. Общие положения

1. Настоящие Требования разработаны с целью гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) в области обращения лекарственных средств, на основе требований Европейского союза (Руководящие указания по качеству воды для фармацевтического применения (EMA/CVMP/115/01 Revision)) и Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) (приложение № 2 к серии Технических докладов ВОЗ № 970 «Надлежащая производственная практика ВОЗ: вода для фармацевтического применения»).

2. Цель Требований – предоставить указания для промышленности по применению различных категорий воды при производстве фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов для медицинского применения и ветеринарных лекарственных препаратов (далее – лекарственный препарат), а также требований правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (далее – Надлежащая производственная практика) по разработке, монтажу и эксплуатации систем получения, хранения и распределения

воды для фармацевтического применения в виде нерасфасованной продукции.

3. Объектом регулирования настоящих Требований является вода для фармацевтического применения.

II. Область применения и способы производства

4. Вода является одним из основных продуктов, используемых в фармацевтической промышленности, и может присутствовать в качестве вспомогательного вещества или использоваться для подготовки лекарственных препаратов к применению, в процессе синтеза, в ходе производства готовой продукции или в качестве очищающего средства для мойки емкостей, оборудования, первичных упаковочных материалов и т. п. В зависимости от различного фармацевтического применения требуется вода различных категорий.

1. Вода питьевая

5. Требования к воде питьевой не приведены в Фармакопее Евразийского экономического союза (далее – Фармакопея Союза), но она должна соответствовать требованиям нормативных документов относительно показателей качества воды, утвержденных уполномоченным органом государства-члена. Вода питьевая может использоваться в процессах химического синтеза и на ранних стадиях очистки оборудования фармацевтических производств, если отсутствуют особые технические требования или требования в отношении применения воды более высоких категорий качества. Вода питьевая представляет собой принятый источник для получения воды фармакопейного качества.

6. Вода питьевая используется неизменной за исключением ограниченной обработки воды, полученной из природного резервуарного источника. Примерами природных источников являются скважины, водоемы, реки, озера и моря. Состояние источника воды предусматривает проведение обработки, необходимой для обеспечения ее безопасности для потребления людьми (питья). Обычная обработка включает обессоливание, умягчение, удаление специфических ионов, частичную очистку и антимикробную обработку.

7. Обычно вода питьевая, получаемая из общественных источников водоснабжения, представляет собой комбинацию из более чем одного природного источника, приведенного выше. Также она может поставляться из внешнего источника, например, городского, или соответствующее качество воды может быть достигнуто соответствующей обработкой на месте. Вода питьевая должна подаваться при непрерывном положительном давлении в систему трубопроводов, не имеющих дефектов, которые могут привести к загрязнению какого-либо продукта.

8. Для организаций общественного водоснабжения является общепринятым проводить испытания и гарантировать, что поставляемая вода имеет качество воды питьевой. Это испытание обычно проводится для воды, получаемой из ее источника.

9. Производитель лекарственных средств несет ответственность за обеспечение соответствия источника воды, снабжающего систему производства воды очищенной, требованиям качества воды питьевой.

Допускаются случаи, когда для достижения качества воды питьевой и, соответственно, воды очищенной, вначале используется система обработки воды. В этом случае такой участок обработки воды должен быть идентифицирован и проверен.

10. Если вода питьевая используется на определенных стадиях фармацевтического производства или является источником для производства воды более высокого качества для фармацевтического применения, то периодически должно проводиться испытание источника водопотребления для подтверждения отделом обеспечения качества соответствия качества воды питьевой установленным требованиям.

11. Требования к воде для фармацевтического применения приведены в Фармакопее Союза, а также в фармакопеях государств-членов. Фармакопея Союза содержит требования для следующих категорий воды:

- а) вода очищенная;
- б) вода высокоочищенная;
- в) вода для инъекций.

2. Вода очищенная

12. Вода очищенная в виде нерасфасованной продукции используется для производства лекарственных препаратов, при котором к воде не предъявляются требования в отношении стерильности и (или) апиrogenности.

13. Вода очищенная в виде нерасфасованной продукции должна производиться из воды, имеющей по крайней мере качество воды питьевой. Она должна соответствовать фармакопейным требованиям по химической и микробиологической чистоте с учетом области применения. Также она должна быть защищена от повторной контаминации, микробного размножения и распространения. Области применения воды очищенной нерасфасованной должны быть

определены на основании оценки рисков, исходя из сведений о системе получения воды.

14. Воду очищенную в виде нерасфасованной продукции производят методами ионного обмена, обратного осмоса, ультрафильтрации и (или) электродеионизации, а также дистилляции из воды, которая соответствует установленным требованиям государственных органов к качеству воды питьевой.

3. Вода высокоочищенная

15. Вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции предназначена для производства лекарственных препаратов с применением воды более высокого биологического качества, чем вода очищенная, кроме случаев, требующих использования только воды для инъекций. Вода высокоочищенная должна соответствовать тем же требованиям, что и вода для инъекций, но ввиду меньшей надежности методов ее получения в сравнении с методом дистилляции, она неприемлема для использования в качестве воды для инъекций.

16. Вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции должна производиться из воды, имеющей по крайней мере качество воды питьевой, установленное уполномоченным органом государства-члена.

Данная категория воды должна соответствовать тем же требованиям качества, что и вода для инъекций, включая предел содержания бактериальных эндотоксинов, но используемый процесс приготовления может отличаться. Вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции также должна быть защищена от повторной контаминации, микробного размножения и распространения. Вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции и вода для

инъекций в виде нерасфасованной продукции имеют одинаковые микробиологические требования.

17. Современные методы производства воды высокоочищенной включают двухступенчатый обратный осмос наравне с другими подходящими методами, например, ультрафильтрацией и деионизацией.

4. Вода для инъекций

18. Вода для инъекций используется в качестве растворителя при производстве лекарственных препаратов для парентерального применения (вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции, для растворения или для разведения фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов для парентерального введения перед применением (вода для инъекций стерильная). Вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции не является стерильной водой и конечной лекарственной формой. Она представляет собой промежуточный нерасфасованный продукт и пригодна для применения в качестве ингредиента в составе лекарственных препаратов. Вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции является водой наиболее высокого качества для фармацевтического применения.

19. Метод дистилляции может быть валидирован как отдельная операция, поэтому в настоящее время он является единственным фармакопейным методом производства воды для инъекций. Воду для инъекций в виде нерасфасованной продукции получают из воды, соответствующей по качеству воде питьевой, или из воды, очищенной путем дистилляции с применением оборудования, детали которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварцевого стекла или подходящего металла. Такое оборудование должно быть обеспечено эффективным устройством для улавливания

капель. Обязательным является надлежащее техническое обслуживание оборудования.

20. Контроль чистоты воды для инъекций направлен на обеспечение стабильного микробиологического качества в отношении удаления бактерий и бактериальных эндотоксинов. При получении и хранении воды для инъекций необходимо предпринимать надлежащие меры для обеспечения контроля и мониторинга общего количества жизнеспособных аэробных микроорганизмов. Вода для инъекций должна выдерживать испытания для воды очищенной, а также соответствовать дополнительным требованиям в отношении содержания бактериальных эндотоксинов (менее чем 0,25 МЕ/мл), удельной электропроводимости и содержания общего органического углерода.

5. Другие категории воды

21. В том случае, когда для специфического процесса требуется специальная категория воды, не указанная в фармакопеях, на нее должна быть разработана спецификация в соответствии с системой обеспечения качества производителя. Как минимум, она должна соответствовать фармакопейным требованиям, относящимся к категории воды для фармацевтического применения, необходимой для применяемой дозированной формы лекарственного препарата или стадии технологического процесса.

III. Применение различных категорий воды для производства лекарственных препаратов

22. Валидация и квалификация систем получения, хранения и распределения воды представляют собой фундаментальную часть

Надлежащей производственной практики и составляют неотъемлемую часть инспектирования на соответствие требованиям Надлежащей производственной практики. Категории воды, используемые на различных стадиях производства фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть описаны в фармацевтической части регистрационного досье.

23. При использовании категории воды необходимо учитывать характеристики и предполагаемое применение промежуточного или готового продукта и стадию производственного процесса.

1. Вода, присутствующая в качестве вспомогательного вещества в конечной рецептуре

24. В таблице 1 обобщены сведения о минимально приемлемом качестве воды для стерильных лекарственных препаратов. Вода для инъекций требуется для приготовления препаратов, предназначенных для парентерального введения, включая растворы для гемофильтрации и гемодиализной фильтрации, а также перитонеального диализа.

Таблица 1. Минимально приемлемое качество воды для стерильных лекарственных препаратов

Стерильные лекарственные препараты	Минимально приемлемое качество воды
Парентеральные	Вода для инъекций
Растворы для гемофильтрации и растворы для гемодиализной фильтрации	Вода для инъекций
Растворы для перитонеального диализа	Вода для инъекций
Растворы для орошения (ирригации)	Вода для инъекций
Офтальмологические	Вода для инъекций (вода очищенная)
Назальные (ушные) препараты	Вода очищенная
Препараты для наружного применения	Вода очищенная

25. В фармацевтической промышленности вода для инъекций часто используется для производства офтальмологических, стерильных

назальных или ушных препаратов и препаратов для наружного применения. При больших объемах промышленного потребления возможно использование воды высокоочищенной.

26. В таблице 2 обобщены основные категории нестерильных лекарственных форм. За исключением некоторых ингаляционных препаратов, используемых с небулайзерами, допустимой категорией воды для всех нестерильных лекарственных препаратов является вода очищенная.

Таблица 2. Минимально приемлемое качество воды для нестерильных лекарственных препаратов

Нестерильные лекарственные препараты	Минимально приемлемое качество воды
Препараты для приема внутрь	Вода очищенная
Растворы для ингаляции	Вода очищенная*
Препараты для наружного применения	Вода очищенная**
Назальные (ушные) препараты	Вода очищенная
Ректальные (вагинальные) препараты	Вода очищенная

* К лекарственным препаратам, используемым для лечения некоторых заболеваний, например, кистозного фиброза, а также к жидким лекарственным препаратам в однократных и многократных контейнерах, которые вводятся посредством ингаляции, предъявляются требования стерильности и апиrogenности. В таких случаях необходимо использовать воду для инъекций или воду высокоочищенную.

** Для некоторых препаратов, таких как ветеринарные лекарственные препараты для промывания сосков, может быть приемлемым использование питьевой воды в тех случаях, когда это обосновано и разрешено с учетом изменчивости ее химического состава и микробиологического качества.

2. Вода, используемая в процессе производства фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, исключая воду, присутствующую в качестве вспомогательного вещества в конечной рецептуре

27. Приемлемая категория воды в значительной степени зависит от стадии, на которой она должна быть использована в процессе производства, последующих технологических операций, а также природы готовой продукции. В таблицах 3 и 4 обобщены сведения о

приемлемом качестве воды для производства фармацевтических субстанций, а также для стерильных и нестерильных лекарственных препаратов.

Таблица 3. Минимально приемлемое качество воды, используемой для производства фармацевтических субстанций

Тип производства	Требования к продукции	Минимально приемлемое качество воды
Синтез всех промежуточных продуктов для фармацевтической субстанции до заключительных стадий выделения и очистки	Отсутствует требование относительно стерильности или апиrogenности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	Вода питьевая*
Среды для ферментации	Отсутствует требование относительно стерильности или апиrogenности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	Вода питьевая*
Экстракция из растений	Отсутствует требование относительно стерильности или апиrogenности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	Вода питьевая**
Заключительное выделение и очистка	Отсутствует требование относительно стерильности или апиrogenности для фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в котором она будет использована	Вода питьевая*
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция не является стерильной, но предназначена для использования в составе стерильного препарата для непарентерального введения	Вода очищенная
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция является стерильной, но не предназначена для парентерального введения	Вода очищенная
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция не является стерильной, но предназначена для использования в составе стерильного препарата для парентерального введения	Вода очищенная с предельным содержанием эндотоксинов 0,25 МЕ/мл; контроль специфических микроорганизмов

Тип производства	Требования к продукции	Минимально приемлемое качество воды
Заключительное выделение и очистка	Фармацевтическая субстанция является стерильной и апиrogenной	Вода для инъекций

* Следует использовать воду очищенную, если предъявляются технические требования в отношении большей химической чистоты.

** Заявитель должен доказать, что возможные изменения в качестве воды, в частности, в отношении минерального состава, не будут влиять на состав экстракта.

Таблица 4. Минимально приемлемое качество воды, используемой в процессе производства лекарственных препаратов, но отсутствующей в конечном составе лекарственного препарата

Стадия производства	Минимально приемлемое качество воды
Гранулирование	Вода очищенная
Нанесение покрытий на таблетки	Вода очищенная
До нестерильной лиофилизации	Вода очищенная
До стерильной лиофилизации	Вода для инъекций

3. Вода, используемая для очистки (мойки) оборудования, первичной упаковки и укупорочных элементов

28. Как правило, при заключительной мойке оборудования и первичной упаковке (укупорочных элементов) следует использовать воду такого же качества, какая используется на заключительной стадии производства фармацевтической субстанции или применяется в составе лекарственного препарата в качестве вспомогательного вещества (таблица 5).

Таблица 5. Минимально приемлемое качество воды, используемой для очистки (мойки)

Тип продукции	Очистка (мойка) оборудования, контейнеров, укупорочных элементов	Минимально приемлемое качество воды
Промежуточные продукты и фармацевтические субстанции	Первоначальная мойка	Вода питьевая

Тип продукции	Очистка (мойка) оборудования, контейнеров, укупорочных элементов	Минимально приемлемое качество воды
Фармацевтические субстанции	Заключительная мойка	Вода такого же качества, как используемая при производстве фармацевтических субстанций
Нестерильные лекарственные препараты	Первоначальная мойка, включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов, при необходимости	Вода питьевая
Нестерильные лекарственные препараты	Заклучительная мойка, включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов, при необходимости	Вода очищенная или вода такого же качества, как используемая при производстве лекарственного препарата или вода более высокого качества, чем вода очищенная
Стерильные препараты	Первоначальная мойка ¹⁾ , включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов, при необходимости	Вода очищенная
Стерильные препараты, не предназначенные для парентерального введения	Заклучительная мойка ²⁾ , включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов, при необходимости	Вода очищенная или вода такого же качества, как используемая при производстве лекарственного препарата или вода более высокого качества, чем вода очищенная
Стерильные препараты, предназначенные для парентерального введения	Заклучительная мойка ²⁾ , включая очистку на месте контейнеров и укупорочных элементов, при необходимости	Вода для инъекций ³⁾

¹⁾ Для некоторых контейнеров, например полимерных контейнеров для глазных капель, не требуется первоначальная мойка, что в действительности может привести к обратным результатам, поскольку вследствие мойки может увеличиться количество механических включений. В некоторых случаях, например в процессах «выдувание-дозирование-герметизация», проведение мойки не допускается.

²⁾ Если оборудование после мойки сушат 70 % спиртом, спирт следует разводить водой того же качества, что и вода, используемая для заключительной промывки.

³⁾ Если применяют последующую стадию депирогенизации, допускается использование воды высокоочищенной при условии соответствующего обоснования и наличия данных о валидации.

IV. Предпосылки требований к воде и ее использованию

29. Вода широко используется в качестве сырья или исходного вещества для получения, переработки и создания рецептур

лекарственных препаратов. Она имеет уникальные химические свойства, обусловленные ее полярностью и водородными связями. Это обеспечивает способность воды растворять, сорбировать или суспендировать множество различных соединений. Они включают загрязнители (контаминанты), которые могут представлять опасность сами по себе или могут взаимодействовать с используемыми в производстве препарата веществами, обуславливая риски для здоровья.

30. Основной проблемой является контроль качества воды в процессе получения, хранения и распределения, включая контроль микробиологического и химического качества. В отличие от других ингредиентов продукта или процесса, вода обычно поступает из системы распределения и может не быть объектом испытания перед применением. Следовательно, обязательным является обеспечение качества воды, соответствующего предполагаемому применению. Кроме того, для микробиологических испытаний требуются периоды культивирования и, следовательно, результаты могут быть получены после применения воды.

31. Контроль микробиологического качества воды для фармацевтического применения осуществляется в первую очередь. Некоторые микроорганизмы могут размножаться в средствах, применяемых для обработки воды, и в системах хранения и распределения воды. Критическим для минимизации микробной контаминации является надлежащее проектирование системы, периодическая санитарная обработка и принятие соответствующих мер для предотвращения микробного размножения и распространения.

32. В зависимости от способа применения лекарственных препаратов требуются различные категории качества воды.

V. Общие принципы проектирования и эксплуатации систем получения воды для фармацевтического применения

33. Для обеспечения надежного получения воды соответствующего качества должны быть спроектированы, установлены, введены в эксплуатацию, испытаны и эксплуатироваться системы для получения, хранения и распределения воды для фармацевтической применения. Процесс получения, хранения и распределения воды необходимо валидировать для подтверждения того, что он обеспечивает необходимую производительность и качество воды соответствует требованиям спецификации.

34. Производительность системы должна быть спроектирована таким образом, чтобы обеспечивать среднюю и пиковую потребность в воде во время производства. При необходимости, в зависимости от планируемых будущих потребностей, система должна проектироваться с учетом реализации увеличений производительности или реализации модификаций. Все системы, независимо от их размера и производительности, должны иметь соответствующие рециркуляцию или оборачиваемость для обеспечения надлежащего химического и микробиологического контроля системы.

35. Применение систем после первичной валидации (квалификация монтажа (IQ), квалификация функционирования (OQ) и квалификация эксплуатации (PQ), а также после любых плановых или внеплановых работ по обслуживанию или модификации системы должно быть утверждено отделом обеспечения качества (QA) с оформлением документации по контролю изменений.

36. Источники питьевой воды для производства и вода очищенная должны регулярно подлежать мониторингу на химическую, микробиологическую контаминацию и, при необходимости,

контаминацию эндотоксинами. Также должна подлежать мониторингу эксплуатация систем очистки, хранения и распределения воды. Должны вестись записи результатов мониторинга, анализа тенденций и любых предпринятых действий.

37. Если химическая санитарная обработка является частью программы контроля биоконтаминации, после нее должна быть проведена валидация для подтверждения эффективности санитарной обработки и удаления вещества, используемого для санитарной обработки.

VI. Системы получения воды

1. Общие характеристики

38. В фармакопейных статьях (монографиях) не установлены допустимые методы получения воды, за исключением воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции. Выбор метода получения или последовательности его стадий должны соответствовать назначению воды, используемой в производственном процессе. При выборе метода получения воды необходимо учитывать следующее:

- а) спецификацию качества воды;
- б) количество воды, потребляемой пользователем;
- в) качество доступной питьевой воды и его изменения со временем (сезонные изменения);
- г) доступность вспомогательных средств, необходимых для подключения системы (воды для работы системы, электричества, греющего пара, охлажденной воды, сжатого воздуха, канализации, вентиляции);
- д) стратегию санитарной обработки;

- е) доступность на рынке оборудования для получения воды;
- ж) надежность и безопасность эксплуатации оборудования для обработки воды;
- з) производительность и эффективность системы очистки;
- и) способность надлежащим образом эксплуатировать и обслуживать оборудование для очистки воды;
- к) продолжительность эксплуатационного использования в часах и днях (днях и годах) и планируемое время простоя;
- л) общие затраты на жизненный цикл оборудования (капитальные и эксплуатационные, включая обслуживание).

39. Спецификации оборудования для получения воды, систем хранения и распределения должны учитывать следующее:

- а) расположение производственного помещения;
- б) область температур, в которой будет эксплуатироваться система;
- в) риск контаминации из материалов, контактирующих с водой;
- г) неблагоприятное воздействие адсорбирующих материалов;
- д) при необходимости, гигиеническое или санитарное исполнение;
- е) устойчивость к коррозии;
- ж) предотвращение утечки воды;
- з) устройство системы, предотвращающее микробное размножение и распространение;
- и) устойчивость к очищающим средствам и средствам санитарной обработки (термическим и (или) химическим);
- к) стратегию санитарной обработки;
- л) показатели нагрузки и производительности системы;

м) обеспечение необходимым измерительным оборудованием, точками контроля и отбора проб для осуществления мониторинга необходимых критических показателей качества полной системы.

40. Проектирование, изготовление и монтаж оборудования для получения воды, систем ее хранения и распределения также должны учитывать следующие характеристики:

- а) возможность отбора проб;
- б) пространство, пригодное для установки;
- в) конструкционные нагрузки на здания;
- г) обеспечение необходимого доступа для обслуживания;
- д) возможность безопасной работы с химическими веществами при регенерации и санитарной обработке.

2. Получение воды питьевой

41. Воду питьевую получают из природных сырьевых источников, таких как скважины, реки или водоемы. Не существует предписанных методов обработки воды, используемой для получения питьевой воды из специфического источника воды. Типичные процессы получения воды питьевой, используемые предприятием-потребителем или организацией водоснабжения, включают:

- а) обессоливание;
- б) фильтрование;
- в) умягчение;
- г) дезинфекцию или санитарную обработку (например, введением натрия гипохлорита (хлора);
- д) удаление железа (обезжелезивание);
- е) осаждение;

ж) уменьшение концентрации специфических неорганических и (или) органических веществ.

42. Качество воды питьевой должно подлежать мониторингу для оценки воздействия окружающей среды, сезонных изменений и изменений в снабжении, которые оказывают неблагоприятное воздействие на качество источника воды. Должно быть проведено дополнительное испытание при любом изменении источника воды, технологий обработки или устройства системы. Для идентификации изменений может быть использован обзор тенденций. Если качество воды питьевой изменяется значительно, но еще находится в пределах спецификации, непосредственное применение этой воды в качестве воды для фармацевтического применения или воды для последующих стадий обработки должно быть проверено и результат проверки документирован. Если питьевую воду получают с использованием локальной системы обработки природной воды, должны быть документированы стадии обработки воды и устройство системы, изменения в системе или ее функционировании. Изменения в системе или в ее работе должны быть выполнены после завершения обзора тенденций и утверждения изменений отделом обеспечения качества в соответствии с процедурами по контролю изменений.

43. Если питьевая вода хранится и распределяется потребителем, системы хранения обязаны обеспечить качество воды перед использованием. После любого такого хранения обычно должно проводиться испытание в соответствии с определенным методом. Разработанная и эксплуатируемая система должна обеспечивать достаточный оборот для предотвращения застоя или рециркуляцию хранящейся воды.

44. Система получения воды питьевой обычно рассматривается как «система непрямого воздействия» и не требует проведения контрольных испытаний. Вода питьевая, приобретенная нерасфасованной и транспортируемая потребителю в цистерне, имеет дополнительные риски, не связанные с водой питьевой, поставляемой по трубопроводу. Аналогично способу, используемому для других сырьевых материалов, должны быть предприняты оценка поставщика и обеспечено соответствие системы обязательным требованиям, установленным к источникам воды в государстве-члене, включая подтверждение пригодности средства доставки.

45. Оборудование и системы, используемые для получения воды питьевой, должны быть пригодны к удалению воды и санитарной обработке. Емкости для хранения должны закрываться надлежащим образом защищенными воздушными клапанами, позволять осуществлять визуальный осмотр и быть способными к удалению воды, промывке и санитарной обработке.

46. Особое внимание необходимо уделять контролю микробной контаминации фильтров предварительной очистки, угольных слоев и умягчителей воды. При инфицировании системы возможно образование биопленок и распространение микроорганизмов по всей системе. Для минимизации микробной контаминации могут применяться промывка в обратном направлении, химическая и (или) термическая санитарная обработка и частая регенерация.

3. Получение воды очищенной в виде нерасфасованной продукции

47. Для получения воды очищенной нерасфасованной может использоваться любая приемлемая контролируемая технология или

последовательность технологий очистки. При создании системы очистки воды или определения требований спецификаций потребителя необходимо учитывать следующее:

а) качество исходной воды для получения и его сезонное изменение;

б) количество воды, необходимой потребителю;

в) необходимую спецификацию качества воды;

г) необходимую последовательность стадий очистки;

д) энергопотребление;

е) степень предварительной обработки, необходимой для защиты конечных стадий очистки;

ж) проведение оптимизации, включая производительность и эффективность единичных стадий процесса обработки;

з) надлежащим образом расположенные точки отбора проб, спроектированные таким образом, чтобы предотвратить возможную контаминацию;

и) отдельные стадии процесса должны быть обеспечены соответствующими приборами (методами) для измерения параметров, таких как скорость потока, давление, температура, удельная электропроводимость, значение рН и общий органический углерод.

48. Системы, зависимые от окружающей температуры, такие как ионный обмен, обратный осмос и ультрафильтрация, подвергаются микробной контаминации, особенно когда оборудование не функционирует в течение периодов времени с отсутствующим или низким потреблением воды. Необходимо предусмотреть соответствующие методы микробиологического контроля и санитарной обработки системы. На каждой стадии очистки должен быть определен метод санитарной обработки, включающий проверку удаления любого

из используемых веществ. Должно быть документировано доказательство эффективности удаления любого из веществ, используемых при санитарной обработке. При этом должно быть учтено:

а) постоянное поддержание скорости потока в системе получения воды, не ниже минимальной;

б) обеспечение контроля температуры в системе с помощью теплообменника или охлаждения помещения водоподготовки предприятия (рекомендованное значение ниже 25 °С) с целью минимизации роста микроорганизмов;

в) необходимость проведения ультрафиолетовой дезинфекции;

г) выбор элементов системы получения воды, которые могут периодически подвергаться термической санитарной обработке;

д) применение химической санитарной обработки (включая такие вещества, как озон, пероксид водорода и (или) пероксиуксусная кислота);

е) термическая санитарная обработка при температуре выше 65 °С.

4. Получение воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции

49. Требования, приведенные выше в подразделе 3 раздела VI настоящих Требований, в равной степени применимы для воды высокоочищенной.

5. Получение воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции

50. Дистилляция является предпочтительной и более безопасной технологией, основанной на фазовом переходе, и в некоторых случаях функционировании оборудования процесса при высоких температурах.

51. При разработке системы очистки воды и требований спецификаций потребителя должно быть учтено следующее:

- а) качество воды питьевой;
- б) спецификация воды для инъекций требуемого качества;
- в) количество воды для инъекций;
- г) оптимальный размер дистиллятора или дистилляторов с регулировкой для предотвращения очень частых циклов запуска (остановки);
- д) необходимость продувки системы и сброса воды;
- е) система охлаждения для предотвращения контаминации.

52. Требования по устройству системы, указанные выше в подразделе 3 раздела VI настоящих Требований в равной степени применимы в отношении воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции.

VII. Системы хранения и распределения воды

53. Данный раздел относится к системам хранения и распределения воды очищенной, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции. Хранение и распределение воды должны осуществляться совместно с проведением очистки для обеспечения доставки воды постоянного качества в места потребления и для оптимального функционирования оборудования очистки воды. Система хранения и распределения воды должна рассматриваться как ключевая часть всей системы получения воды и конструироваться полностью интегрированной в составные части системы очистки воды.

54. После получения вода для фармацевтических целей может непосредственно использоваться или, чаще, направляться в резервуар

хранения для последующего распределения в точки потребления. Система хранения и распределения воды должна быть устроена таким образом, чтобы предотвратить размножение и распространение микроорганизмов, а также и повторную контаминацию после получения воды очищенной, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции, воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции. Она должна подвергаться комбинированному мониторингу с использованием встроенного в систему и лабораторного оборудования.

1. Материалы, контактирующие с системами воды для фармацевтического применения

55. Руководящие указания данного раздела применяют для производства оборудования для получения воды очищенной нерасфасованной, воды высокоочищенной нерасфасованной и воды для инъекций нерасфасованной, а также связанных систем ее хранения и распределения.

56. Материалы, контактирующие с водой для фармацевтического применения, включая систему трубопроводов, клапаны и соединительные устройства, вентили, диафрагмы и измерительное оборудование, должны выбираться с учетом следующего:

совместимость и пригодность материалов должна охватывать всю область рабочих температур и потенциальных химических веществ, которые будут контактировать с системой во время ее бездействия, при функционировании и санитарной обработке;

все материалы, контактирующие с водой для фармацевтического применения, не должны разрушаться в области рабочих температур и температур санитарной обработки системы;

вода очищенная в виде нерасфасованной продукции, вода высокоочищенная в виде нерасфасованной продукции и вода для инъекций в виде нерасфасованной продукции обладают высокой коррозионной способностью.

57. Для предотвращения повреждения системы и контаминации воды при изготовлении системы должны подбираться соответствующие материалы. Способ соединения должен тщательно контролироваться, а также все соединения и комплектующие должны быть совместимыми с используемой сетью трубопроводов. Для систем воды для фармацевтического применения пригодны пластмассы, соответствующие санитарным требованиям, и материалы из нержавеющей стали. Используемая нержавеющая сталь должна быть, по крайней мере, марки 316. Обычно используется нержавеющая сталь 316L или более высокой марки.

58. Система должна быть пассивирована (то есть подвергнута процессу придания устойчивости металлу или другому веществу к реакциям путем изменения поверхностного слоя или покрытием поверхности тонким инертным слоем) после первичной установки или после существенной модификации. При ускоренном пассивировании система прежде всего должна быть полностью очищена, и процесс пассивирования должен проводиться в соответствии с точно установленной документированной процедурой.

59. Вода является чувствительной к микробной контаминации и система ее получения является объектом образования биопленок при невысоких температурах хранения и распределения воды. Внутренние поверхности системы получения воды для фармацевтического использования должны быть гладкими. Трещины и шероховатости могут являться источниками контаминации из-за возможного

накопления микроорганизмов и образования биопленок. Также часто трещины являются местами, где может происходить коррозия. Гладкая внутренняя поверхность должна иметь среднюю арифметическую величину шероховатости не более чем 0,8 мкм. При использовании нержавеющей стали могут применяться технологии механической и электрической полировки. Электрополировка повышает устойчивость нержавеющей материала к поверхностной коррозии.

60. Выбранные составные части системы должны легко соединяться путем сварки в контролируемом режиме. Контроль процесса сварки должен включать, по крайней мере, контроль аттестации оператора, документацию на подготовку сварочных работ, рабочее испытание опытных образцов, ведение журналов всех сварочных работ и визуальную проверку определенной части сварных швов, выполненных вручную, например, 100 % сварных швов, выполненных вручную, 10 % сварных швов, выполненных автоматически.

61. Используемые фланцы, соединения и клапаны должны быть выполненными в гигиеническом или санитарном исполнении. Должны быть проведены соответствующие проверки для гарантии, что используются надлежащие затворы и диафрагмы, и что они правильно соединены и уплотнены. Необходимо избегать резьбовых соединений.

62. Все составляющие системы должны быть полностью документированы и к ним должны быть приложены оригинальные или заверенные копии документов.

63. Приемлемые материалы, которые могут рассматриваться в качестве элементов, подлежащих санитарной обработке, включают нержавеющую сталь марки 316L (низкоуглеродную), полипропилен, поливинилиденфторид и перфторалкоксиалкановые полимеры. Выбор

материала должен учитывать предписанный метод санитарной обработки. Другие материалы, такие как непластифицированный поливинилхлорид (ПВХ), могут быть использованы для изготовления оборудования, применяемого на предварительных стадиях очистки воды, например, умягчения.

Ни один из материалов, контактирующих с водой для фармацевтического применения, не должен содержать химические вещества, способные экстрагироваться водой. Пластмассы должны быть нетоксичными, совместимыми с используемыми химическими веществами и произведенными из материалов, которые соответствуют как минимум стандартам пищевого качества. Их химические и биологические характеристики должны отвечать соответствующим фармакопейным требованиям или рекомендациям.

64. Должны быть приняты меры предосторожности путем определения рабочих пределов для участков, в которых уменьшена циркуляция воды и не может быть достигнут турбулентный поток. Должны быть определены минимальная скорость потока и допустимый диапазон ее изменения.

2. Контроль санитарной обработки и биозагрязнения системы

65. Системы получения воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции должны проходить контроль на распространение микроорганизмов при обычном использовании, а также быть укомплектованы устройствами, необходимыми для санитарной обработки системы после вмешательства в их эксплуатацию или модификации. Эти устройства должны быть спроектированы при разработке системы и учитывать

взаимодействие между материалами и устройствами при санитарной обработке.

66. Системы, которые функционируют и обслуживаются при повышенных температурах (например, более 65 °С), обычно менее чувствительны к микробной контаминации, чем системы, которые обслуживаются при более низких температурах. При необходимости более низких температур, вследствие применяемых процессов обработки воды или температурных требований для потребляемой воды, должны быть предприняты специальные меры предосторожности для предотвращения проникновения и размножения микробных контаминантов (указания приведены в подразделе 3 раздела VII настоящих Требований).

3. Требования к резервуарам хранения воды

Вместимость

67. Вместимость резервуара хранения должна быть определена на основе следующих требований:

емкость для хранения должна быть оптимально подобрана по объему, исходя из производительности системы водоподготовки и удовлетворения требования пользователя по максимальному одновременному потреблению воды;

оборудование очистки воды должно быть способным функционировать непрерывно в течение продолжительных периодов для предотвращения неэффективности и напряженного состояния оборудования, которое возникает, когда циклы включения и выключения оборудования происходят слишком часто;

вместимость резервуара должна быть достаточной для обеспечения краткосрочного резерва в случае неисправности оборудования обработки воды или неспособности получения воды, обусловленной санитарной обработкой или циклом регенерации. При определении объема такой резервной емкости необходимо рассмотреть возможность обеспечения достаточным количеством воды для завершения технологического процесса, рабочего цикла, промывки емкости рециркуляцией для минимизации застаивания или другого возможного периода расхода воды.

Требования к контролю контаминации

68. Для эффективного контроля контаминации резервуара должно быть принято во внимание следующее:

свободное пространство резервуара хранения является зоной риска, в которой капли воды и воздух могут контактировать при температурах, допускающих размножение микроорганизмов. В этих системах должно быть рассмотрено применение распылителей или распределительных устройств, обеспечивающих смачивание поверхностей при нормальном функционировании, химической и (или) термической санитарной обработке;

внутри резервуаров хранения должны быть размещены сопла для предотвращения застойных зон, в которых может скрываться микробиологическое загрязнение;

в резервуарах хранения предусматривают установку воздушных фильтров на устройства для поступления воздуха, обусловленного изменением внутреннего уровня жидкости. Фильтры должны удерживать бактерии, быть гидрофобными, и, в идеале, пригодными для осуществления испытания целостности по месту нахождения. Также

приемлемо испытание фильтров вне места установки. Должно быть предусмотрено использование нагреваемых воздушных фильтров для непрерывного выдерживания в нагретом состоянии или систем, использующих периодическую санитарную обработку путем нагревания для предотвращения конденсации паров внутри фильтровального материала, что может привести к закупорке фильтра и микробному росту, который может контаминировать резервуары хранения.

если резервуары хранения снабжены клапанами сброса давления и предохранительными мембранами для защиты их от пониженного и повышенного давления, эти устройства должны быть в исполнении, позволяющем осуществлять санитарную обработку. Предохранительные мембраны должны быть снабжены внешними индикаторами разрыва для гарантии того, что контролируется утрата целостности системы.

4. Требования к системе трубопроводов распределения воды

69. Распределение воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции должно сопровождаться применением постоянной циркуляции воды по замкнутой системе трубопроводов. Необходимо контролировать микробную контаминацию в сборнике хранения и замкнутой системе трубопроводов распределения. Для применения однонаправленной системы без рециркуляции воды должно быть представлено достаточное обоснование.

70. Следует избегать наличия фильтров в системе распределения воды для фармацевтического применения и в точках потребления, так

как они представляют идеальную среду для культивирования микроорганизмов. Система должна быть спроектирована таким образом, чтобы качество воды достигалось без использования фильтров. Если это невозможно, необходимо подробно исследовать, почему качество воды не может быть достигнуто.

5. Контроль температуры и теплообменники

71. Если теплообменники используются для нагрева или охлаждения воды для фармацевтического применения в пределах системы, должны быть приняты меры предосторожности для предотвращения попадания нагревающей или охлаждающей жидкости в воду. Должны быть рассмотрены более безопасные типы теплообменников: двухтрубные, пластинчато-ребристые и кожухотрубные. Если эти типы теплообменников не используются, может быть рассмотрен альтернативный подход, при котором инженерные сети содержатся и подвергаются мониторингу при более низком давлении, чем вода для фармацевтического применения. Обычно последний подход не используется в системах получения воды для фармацевтического применения. Используемые теплообменники должны быть встроены в постоянно циркулирующие замкнутые системы трубопроводов или вспомогательных трубопроводов для предотвращения застаивания воды в системах.

72. Охлаждение воды для фармацевтического применения для целей производства должно осуществляться в течение минимально возможного времени. Количество циклов охлаждения и их продолжительность должны быть доказаны во время квалификации системы.

6. Циркуляционные насосы

73. Циркуляционные насосы должны использоваться в санитарном исполнении с соответствующими уплотнениями для предотвращения контаминации системы. При монтаже, насосы должны быть сконструированы или установлены таким образом, чтобы избежать образования застойных зон в системе. Необходимо предусмотреть меры для предупреждения контаминации системы в случае применения параллельных насосов, особенно при наличии застоявшейся воды в одном из используемых насосов.

7. Методы контроля биоконтаминации

74. Системы получения воды должны подвергаться санитарной обработке с использованием при необходимости химических или термических методов санитарной обработки. Должны быть приемлемыми метод и используемые условия обработки (такие как периоды времени и температуры).

75. Допускается использование в отдельности или, чаще, комбинации следующих мер контроля:

поддержание непрерывного потока циркуляции в системах распределения воды уменьшает способность образования биопленок;

проект системы должен обеспечивать наиболее короткую возможную длину системы трубопроводов;

для систем, зависимых от окружающей температуры, трубопроводы должны быть изолированы от соседних горячих труб;

тупиковые ответвления в системе трубопроводов должны быть минимизированы в соответствующем проекте, и не должны значительно превышать трехкратный размер диаметра ответвления, измеренного от

внутреннего диаметра стенки трубопровода до осевой линии места расположения клапана, в котором существует возможность значительного застаивания воды;

манометры должны быть отделены от системы мембранами;

должны использоваться моющиеся диафрагменные клапаны;

трубопроводы системы для паровой санитарной обработки должны иметь наклон и быть способными к удалению влаги;

Рост микроорганизмов может ингибироваться:

источниками ультрафиолетового облучения, расположенными в системе трубопроводов;

поддержанием системы в нагретом состоянии (при температуре выше 65 °С);

периодической санитарной обработкой системы с использованием горячей воды (рекомендуемая температура больше 70 °С);

периодической санитарной обработкой системы с использованием перегретой горячей воды или чистого пара;

обычной химической санитарной обработкой с использованием озона или других подходящих химических веществ. При применении химической санитарной обработки необходимо доказать удаление вещества до использования воды. Озон может эффективно удаляться ультрафиолетовым облучением.

VIII. Вопросы эксплуатации системы

1. Запуск и ввод в эксплуатацию систем получения воды

76. Запланированные, четко определенные, успешные и тщательно документированные ввод в эксплуатацию и квалификация являются

обязательными предшественниками успешной валидации систем получения воды.

77. Работа по вводу в эксплуатацию должна включать подготовку к работе, систему обеспечения, контроль, настройку контура и регистрацию всех параметров эффективности системы. При необходимости для использования систем получения воды или отношении к работам по вводу их в эксплуатацию, проводимым в ходе валидации, качество работ по вводу в эксплуатацию, сопутствующие данные и документация должны соответствовать требованиям плана валидации.

2. Квалификация

78. Считается, что все системы получения питьевой воды, воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции оказывают прямое воздействие на качество, поэтому такие критические системы должны быть квалифицированы. Квалификация системы должна следовать за обычной валидацией проекта или квалификацией проекта (DQ), квалификацией монтажа (IQ), квалификацией функционирования (OQ), и квалификацией эксплуатации (PQ).

79. Настоящие Требования не содержат стандартные требования к обычным стадиям квалификации проекта (DQ), квалификации монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ), но сосредоточивается на отдельном подходе к квалификации эксплуатации (PQ), который должен использоваться для систем получения воды с целью демонстрации их устойчивой и надежной эксплуатации.

80. Испытания источника воды должны быть включены в программу валидации и должны выполняться как часть обычного проведения мониторинга. Исходная вода должна соответствовать требованиям к качеству питьевой воды и спецификации производителя лекарственных препаратов.

81. Должен использоваться трехэтапный подход для доказательства надежности и безопасности системы при обслуживании в течение длительного периода.

3. Этап 1

82. Ежедневный суточный или непрерывный контроль качества поступающей воды питьевой. Интенсивный мониторинг системы должен проводиться в течение двухнедельного периода испытаний. В течение этого периода система должна функционировать непрерывно без отключения или эксплуатационного отклонения. Обычно в этот период вода не используется для производства лекарственных препаратов. В испытания должны быть включены следующие мероприятия:

а) проведение химического и микробиологического испытаний в соответствии с установленным планом;

б) отбор проб или непрерывный контроль поступающей питьевой воды в течение суток для проверки ее качества;

в) отбор проб или непрерывный контроль после каждой стадии процесса очистки;

г) отбор проб или непрерывный контроль в каждой точке применения и в других установленных точках отбора проб;

д) разработка соответствующих пределов функционирования;

- е) разработка и внедрение процедур функционирования, очистки, санитарной обработки и обслуживания системы;
- ж) подтверждение необходимого качества и количества полученной и распределенной воды;
- з) использование и совершенствование стандартных операционных процедур (далее – СОП) для функционирования, очистки, санитарной обработки и аварийных ситуаций;
- и) проверка уровней тревоги;
- к) разработка и совершенствование процедуры оценки отказов во время испытаний.

4. Этап 2

83. Последующий двухнедельный период испытаний должен быть использован для проведения дальнейшего интенсивного проведения мониторинга, в течение которого применяются все усовершенствованные СОП после успешного завершения этапа 1. Обычно порядок отбора проб должен быть такой же, как на этапе 1. Использование воды для производства лекарственных препаратов на данном этапе может быть осуществлено при условии, что ввод в эксплуатацию и данные, полученные на этапе 1, подтверждают надлежащее качество воды и при одобрении отдела обеспечения качества (QA). Также на этапе 2 необходим следующий подход:

показать устойчивость функционирования системы в установленных диапазонах;

показать устойчивость получения и распределения воды необходимого качества и количества при функционировании системы в соответствии с СОП.

5. Этап 3

84. Как правило, этап 3 длится в течение одного года с момента успешного завершения этапа 2. Во время этого этапа вода может использоваться для производства лекарственных препаратов. Цели данного этапа:

подтвердить надежную эксплуатацию в течение длительного периода;

обеспечить оценку сезонных изменений.

Места отбора проб, частота отбора проб и испытания должны быть уменьшены до нормального уровня, основанного на установленных процедурах, обоснованных на этапах 1 и 2.

6. Постоянный мониторинг системы

85. После завершения этапа 3 программы квалификации воды для фармацевтического применения необходимо провести обзор полученных данных по системе. После этого обзора на основании результатов этапа 3 должен быть составлен план текущего мониторинга. Мониторинг должен осуществляться путем испытаний с помощью встроенных в систему приборов (с соответствующим образом квалифицированными системами предупреждения) таких параметров, как скорость потока, давление, температура, удельная электропроводимость и общий органический углерод, а также испытаний физических, химических и микробиологических характеристик отобранных проб. Отбор проб должен проводиться из точек потребления или установленных точек отбора проб, в случае, когда отбор из точек потребления невозможен. Отбор всех проб должен

осуществляться по установленным процедурам. Процедуры продувки и осушения также должны быть установлены.

86. Испытания должны проводиться с целью подтверждения соответствия фармакопейной статье (монографии) Фармакопеи Союза или утвержденной спецификации предприятия. При необходимости они могут включать микробиологические испытания качества воды. Данные мониторинга должны быть объектом анализа тенденций (как правило, тенденции должны находиться в пределах двух сигм). На основании ранее описанных сведений должны быть установлены приемлемые уровни тревоги и действия. Любая тенденция частого превышения уровней тревоги должна обуславливать выяснение основной причины такого превышения и последующие корректирующие действия.

7. Обслуживание систем

87. Системы получения и распределения воды для фармацевтического применения должны обслуживаться в соответствии с контролируемой и документированной программой обслуживания, которая учитывает следующее:

- а) определенную периодичность обслуживания для элементов системы;
- б) программу калибровки;
- в) СОП для определенных работ;
- г) контроль утвержденных запасных частей;
- д) разработку плана и инструкций по очистке оборудования;
- е) рассмотрение и утверждение систем для использования после завершения работы;
- ж) регистрацию и рассмотрение проблем и недостатков при обслуживании.

8. Проверки системы

88. Системы получения и распределения воды для фармацевтического применения (воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции) должны проверяться через соответствующие периоды времени. Группа проверяющих должна включать представителей инженерной службы, службы обеспечения качества, микробиологов, специалистов по получению воды и обслуживанию системы водоподготовки. В ходе проверки необходимо рассмотреть такие вопросы как:

- а) изменения, осуществленные после последней проверки;
- б) эксплуатацию системы;
- в) надежность;
- г) тенденции качества;
- д) случаи неисправности системы;
- е) расследования;
- ж) полученные в ходе мониторинга результаты несоответствий спецификации;
- з) изменения монтажа;
- и) обновленную документацию по монтажу;
- к) регистрационные журналы;
- л) статус текущего перечня СОП.

89. Для новых систем или систем, проявивших нестабильность или ненадежность, также следует рассмотреть:

- необходимость проведения расследований;
- корректирующие и предупреждающие действия;

квалификацию (квалификация проекта (DQ), заводских приемочных испытаний (FAT), квалификацию монтажа (IQ), приемочных испытаний по месту монтажа (SAT), квалификацию функционирования (OQ), квалификацию эксплуатации (PQ)) или равнозначные документы по проверке, а также этапы проведения мониторинга системы.

9. Инспектирование систем водоснабжения

90. Системы получения и распределения воды для фармацевтического применения (воды очищенной в виде нерасфасованной продукции, воды высокоочищенной в виде нерасфасованной продукции и воды для инъекций в виде нерасфасованной продукции), являются объектом периодического инспектирования уполномоченными органами. Производители лекарственных препаратов должны предусмотреть проведение текущего аудита и самоинспекции установленных систем водоснабжения.

91. В качестве основы для инспектирования могут быть использованы настоящие Требования и правила Надлежащей производственной практики. Должен быть проведен осмотр производства по получению воды и видимой системы трубопроводов (включая точки потребления) для проверки того, что система надлежащим образом спроектирована, смонтирована и обслуживается (например, что отсутствуют протекания и что система соответствует схеме или чертежу трубопроводов и измерительных приборов).

92. Программа инспекции или аудита системы получения и распределения воды для фармацевтического применения:

а) текущий чертеж системы водоснабжения, содержащий все оборудование системы от подачи до точек использования, включая точки отбора образцов и их обозначения;

б) утвержденные чертежи трубопроводов (например, в ортографической и (или) изометрической проекции);

в) план отбора образцов и мониторинга с чертежом всех точек отбора образцов;

г) программа обучения отбору и испытанию образцов;

д) установление контролируемых уровней тревоги и действия;

е) результаты мониторинга и оценка тенденций;

ж) проверка последнего ежегодного обзора системы;

з) рассмотрение любых изменений в системе с момента последнего аудита и проверка осуществления контроля изменений;

и) рассмотрение зарегистрированных отклонений и их исследования;

к) общее рассмотрение системы в отношении статуса и состояния;

л) проверка журналов обслуживания, неисправностей и ремонта;

м) проверка калибровки и поверки наиболее необходимых приборов.