

TECHNICAL NOTE

ЭМИЙН ҮЙЛДВЭРИЙН ЦЭВЭРЛЭГЭЭНИЙ БАТАЛГААЖИЛТЫН ТОЙМ

Б.Номиндалай¹, С.Цэцэгмаа²

¹Монос эмийн үйлдвэр

²Эм судлалын хүрээлэн

E-mail: nomindalai.b@monos.mn

A REVIEW ARTICLE ON CLEANING VALIDATION IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

B.Nomindalai¹, S.Tsetsegmaa²

¹Monos Pharma LLC

²Drug Research Institute

E-mail: nomindalai.b@monos.mn

Abstract

In pharmaceutical industry there are some possibilities of contamination and cross contamination because of improper cleaning of equipment, apparatus, processing area or the starting material, this can lead to severe hazards, therefore in pharmaceutical industry we could not afford any contamination as well as cross contamination. This can be minimized by proper cleaning of equipment, apparatus as well as the processing area. Prevention of cross contamination is one of the most significant conditions of Good Manufacturing Practices for drugs. This is especially topical for a multipurpose (shared) manufacture where several medicinal products, including drugs of different pharmacotherapeutic groups, are produced using the same facilities (manufacturing areas, workrooms, and equipment). The industry is able to achieve these key goals with the help of implementation of GMP. Therefore, a perfect cleaning method is required for avoiding the possibilities of contamination and cross contamination, for this a validated program is required, this program is known as cleaning validation. "Cleaning validation is documented evidence which assure that cleaning of equipment, piece of equipment or system will obtain pre-determined and acceptable limits".

Key-words: Cleaning validation, Good manufacturing practices (GMP), Critical parameters, documentation of cleaning validation.

Үндэслэл

Эмзүйн салбар, эмийн үйлдвэрлэлд цэвэрлэгээний баталгаажилт нь хамгийн их хөгжиж буй мөн маргаантай сэдвүүдийн нэг юм. Эмийн үйлдвэрт эхлэл материал болон тоног төхөөрөмж, багаж хэрэгсэл, үйлдвэрлэлийн талбайн цэвэрлэгээний тохиромжгүй байдлаас шалтгаалан бохирдол, дамжин бохирдол үүсэх боломжтой. Энэ нь

ноцтой аюулд хүргэж болзошгүй тул эмийн үйлдвэрт бохирдол, дамжин бохирдлыг хүлээн зөвшөөрдөггүй.⁽¹⁾ Үйлдвэрлэлийн зохистой дадлын гол зорилго нь материалын бохирдол, дамжин бохирдлоос урьдчилан сэргийлэх явдал юм. Эмийн бүтээгдэхүүн нь өмнөх бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэлийн эмийн идэвхт бодисын үлдэгдэл, туслах түүхий эд, цэвэрлэгээний бодис, тоосонцор зэрэг янз

бүрийн материалаар бохирдож болно.

Бохирдол, дамжин бохирдлоос сэргийлэхийн тулд тохиромжтой цэвэрлэгээний арга, мөн цэвэрлэгээний хөтөлбөр хэрэгцээтэй бөгөөд үүнийг цэвэрлэгээний баталгаажилт гэж нэрлэдэг.⁽²⁾ Цэвэрлэгээний баталгаажилт нь систем, тоног төхөөрөмжийг урьдчилан тогтоосон, зөвшөөрөгдөх хэмжээнд хүртэл тогтмол цэвэрлэж чадна гэсэн өндөр түвшний баталгаа өгөх баримтжуулсан нотолгоо юм. Тогтмол ашигладаг багаж хэрэгсэл, бүтээгдэхүүнтэй хүрэлцдэг тоног төхөөрөмжийн эд ангиудын цэвэрлэгээний үйл явцыг баталгаажуулсан байх ёстой.^(3,4) Зохицуулалтын шаардлагаас шалтгаалан үр дүнтэй цэвэрлэгээний хөтөлбөрүүдийг хэрэгжүүлэх шаардлагатай. Хамгийн гол шалтгаан нь цэвэр, бохирдолгүй бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх явдал юм.⁽⁴⁾

Энэхүү өгүүлэлд цэвэрлэгээний баталгаажилтад зайлшгүй шаардлагатай баримт бичиг, баталгаажилтын үйл явц, баталгаажилтын протокол, эгзэгтэй цэгүүд, цэвэрлэгээний болон дээж авах аргын сонголт, зөвшөөрөгдөх хязгаарыг тогтоох, цэвэрлэгээний баталгаажилтын үнэлгээ хийх талаар тоймлон орууллаа.

Түлхүүр үг: Цэвэрлэгээний баталгаажилт, Үйлдвэрлэлийн зохистой дадал (ҮЗД), эгзэгтэй үзүүлэлтүүд, цэвэрлэгээний баталгаажилтын баримт бичиг.

Цэвэрлэгээний баталгаажилтыг хийх шалтгаан: Цэвэрлэгээний үйл явцын үр нөлөөг баталгаажуулах, эмийн бодис, цэвэрлэгээний бодис болон ариутгалын бодисын дамжин бохирдлын эрсдлээс сэргийлэх.

Цэвэрлэгээний баталгаажилтыг үр дүнтэй хийснээр дараах ач холбогдолтой. Үүнд:

- Чанар, аюулгүй байдлын баталгаа
- Зохицуулалтын шаардлагыг хангах
- Бохирдол, дамжин бохирдлоос сэргийлэх
- Тоног төхөөрөмжийг дахин ашиглах
- Чанарын зардлыг бууруулах
- Сул зогсолтын хугацааг багасгах
- Бүтээгдэхүүний үл тохирол багасч, үр дүнтэй ажиллах

Цэвэрлэгээний баталгаажилтын судалгааг дараах агуулгын дор хийнэ. Үүнд:

1. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын баримт бичиг ⁽⁵⁾

- Стандарт үйл ажиллагааны журам (Standard operating procedure)
- Техникийн шаардлагууд (Specifications)
- Баталгаажилтын мастер төлөвлөгөө (Validation master plan)
- Баталгаажилтын протокол, тайлан (Validation protocols and reports)

2. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын стратеги ⁽⁶⁾

- Цэвэрлэгээний баталгаажилтын төлөвлөгөө
- Тоног төхөөрөмжийн цэвэрлэгээний хяналт
- Цэвэрлэгээг үнэлэх аргачлал
- Зөвшөөрөгдөх тооцоолол хийх

3. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын үйл явц ⁽⁶⁾

- Цэвэрлэгээний баталгаажилтын мастер төлөвлөгөөг боловсруулах
- Тоног төхөөрөмжийн цэвэрлэгээний үнэлгээ хийх, цэвэрлэгээний аргыг сонгох
- Бүтээгдэхүүн болон тоног төхөөрөмжийг бүлэглэх, хамгийн муу тохиолдлыг сонгох
- Дээж авах аргыг сонгох, дээжийн байршлыг тодорхойлох

- Шинжилгээний аргачлал боловсруулах, аргын баталгаажилт хийх
- Зөвшөөрөгдөх шалгуур болон хязгаарыг тооцоолох
- Аналитик шинжилгээний аргын баталгаажилт хийх
- Цэвэрлэгээний баталгаажилтын протоколыг бэлтгэх
- Протоколын дагуу цэвэрлэгээний баталгаажилтын ажлыг гүйцэтгэж, үр дүнг үнэлэх, тайлагнах.

4. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын протокол ^(5,7-10,11)

Цэвэрлэгээний баталгаажилтыг эхлүүлэхийн өмнө дараах агуулгыг багтаасан протокол бэлтгэж батлуулсан байх шаардлагатай.

- Зорилго, зорилт
- Үүрэг хариуцлага
- Тоног төхөөрөмж, багаж хэрэгсэл тус бүрийн цэвэрлэгээний зааварчилгаа
- Шинжилгээний арга
- Дээж авах байршил, дээж авах аргын тодорхойлолт
- Зөвшөөрөгдөх шалгуур хэмжээг тооцох
- Үйл ажиллагааны урсгалын зураглал
- Арчдас авах бамбар сонгох (Swab)
- Бүтээгдэхүүний эрсдлийн үнэлгээ хийх
- Дахин үнэлгээ хийх шаардлагатай тохиолдлууд
- Цэвэрлэгээний баталгаажилтын тайлан

5. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын мастер төлөвлөгөө ^(6,7)

Цэвэрлэгээний баталгаажилтын мастер төлөвлөгөөний зорилго нь цэвэрлэгээний үйл явцыг баталгаажуулах удирдамжаар хангах бөгөөд уг төлөвлөгөөнд дараах асуудал хамаарна. Үүнд:

- Цэвэрлэгээний түвшний ангилал
- Хамгийн муу тохиолдлын сонголт

- Цэвэрлэх аргыг сонгох
- Шинжилгээний аргыг сонгох, баталгаажуулах
- Дээж авах аргыг сонгох
- Дээжийн төлөвлөгөөг гаргах
- Зөвшөөрөгдөх хэмжээг тогтоох

6. Цэвэрлэгээний түвшний ангилал ⁽⁷⁾

Цэвэрлэх түвшинг 2 хэсэгт хуваана.

- Бүтээгдэхүүнээс бүтээгдэхүүнийг цэвэрлэх
- Цувралаас цувралын хооронд цэвэрлэх

Цувралаас цуврал үйлдвэрлэх тохиолдолд цуврал бүрийн дараа цэвэрлэх шаардлагагүй боловч цуврал холилдохоос зайлсхийх хэрэгтэй. Ижил бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх үед их цэвэрлэгээний хугацааны хоорондын зай нь бичил биетний өсөлтөөс хамаарна.

7. Хамгийн муу тохиолдлыг сонгох ⁽¹²⁾

Дараах шалгууруудаар индекс тогтоон бүх бүтээгдэхүүний эрсдлийн үнэлгээг хийсэн байна. Бүлэглэлийн хамгийн муу тохиолдлын бүтээгдэхүүнүүдийг баталгаажуулснаар бусад бүтээгдэхүүн баталгаажсанд тооцно.

- Эмчилгээний хамгийн бага тунд үндэслэх
- Хоногийн дээд тунг үндэслэх
- Үйлчлэгч бодисын уусах чанарт үндэслэх
- Хоруу чанарыг үндэслэх
- Практик туршлагад суурилан цэвэрлэгдэх байдлыг үнэлэх
- Цувралын хэмжээг үндэслэх
- Тоног төхөөрөмжид суурилан сонгох

8. Цэвэрлэгээний аргыг сонгох ⁽¹³⁾

Дараах 3 төрлийн цэвэрлэгээний аргыг ашигладаг. Цэвэрлэгээний аргыг баталгаажуулсны дараа аргыг өөрчлөхгүй байх ёстой. Аргыг өөрчилсөн тохиолдолд баталгаажилтыг дахин хийнэ.

- 1) Байрлалд нь угаах арга (Clean in place)

- Тоног төхөөрөмжийн цэвэрлэгээг байрлалд нь хийнэ.
- Цэвэрлэгээний процессыг гараар удирдана.
- Алдаа гаргах магадлал багатай автомат процесс ашиглана.
- Цэвэрлэх хугацааг батлахад хялбар байна.

2) Байрлалаас нь гаргаж угаах арга (Clean out of place)

- Задалсан тоног төхөөрөмжийн цэвэрлэгээг угаах төхөөрөмжөөр гүйцэтгэнэ.
- Угаах төхөөрөмж нь температур, хэт авианы идэвх, хугацаа, цэвэрлэх ажиллагааны дараалал, угаалгын бодисын хэмжээ зэрэг баталгаажуулалтыг шаардана.

3) - Хянахад хялбар

- Нүдээр харж шалгах боломжтой
- Тоног төхөөрөмжийн бүх хэсэгт хүрэх боломжтой
- Өндөр чанартай, өргөн цар хүрээтэй сургалтын хөтөлбөр шаардагдана.

9. Дээж авах аргыг сонгох ^(6,14)

Тоног төхөөрөмжийг харааны үзлэгээр (Vore-score ашиглан) шалгаж, цэвэр байвал дээж авна.

Нүдээр харж шалгахад анхаарах зүйлс:

- Харах өнцөг (тусаж байгаа гэрлийн эсрэг чиглэлд харах)
- Гэрэлтүүлгийн нөхцөл (200 люксээс илүү)
- Гадаргуу ихэнхдээ хуурай байх (хуурай гадаргуу дээр илүү тод харагддаг)
- Ажиглагчийн мэдлэг (бүтээгдэхүүний шинж чанар, үлдэгдлийн талаарх мэдлэг)

1) Арчдасаар дээж авах арга (шууд арга)

- Үлдэгдлийг гадаргуугаас арилгахын тулд механик болон физик үйл ажиллагаа шаардагдах үед тохиромжтой давуу арга.
- Хоолойн дотоод гадаргуу, дамжуулах шугам, жижиг нарийн багаж (шигшүүр) гэх мэт нэвтрэхэд хэцүү тоног төхөөрөмжид тохиромжгүй.
- Ердийн арчдас авах талбай 25см²-100см² байдаг.
- Арчдас авах талбайг нарийвчлан тогтоохын тулд PTFE хэв ашиглана. Ж: Teflon
- Арчдасаар дээж авах аргын чухал хүчин зүйлүүд нь арчсан талбай, арчдасны тоо, арчдас авах техник юм.

2) Зайлах дээж авах арга (Шууд бус арга)

- Том хэмжээний гадаргуугаас дээж авах боломжтой.
- Тоног төхөөрөмжид нэвтрэхэд бэрхшээлтэй байх үед тохиромжтой давуу арга.
- Үлдэгдлийг гадаргуугаас арилгахын тулд механик эсвэл физик арга хэрэглэх шаардлагатай тохиолдолд хуурамч үр дүнг илэрхийлж болно. Жишээлбэл, бохирдол нь уусдаггүй эсвэл тоног төхөөрөмжид бөглөрсөн тохиолдолд.
- Гадаргуугийн талбайг тогтоох боломжгүй, дээж авахад төвөгтэй хэсгүүдээс зайлах аргыг ашиглан дээж авна.

10. Дээж авах байршлуудыг тогтоох ⁽⁶⁾

Дээж авах байршлыг схем зураг дээр зааж өгөх хэрэгтэй бөгөөд схем дээрх байршлыг кодоор тэмдэглэх нь зүйтэй.

- Цэвэрлэхэд төвөгтэй байршлууд (геометрийн хувьд)
- Үлдэгдлийг дараагийн бүтээгдэхүүнд зөөвөрлөх магадлалтай байршлууд
- Үлдэгдлийг хуримтлуулах магадлалтай хэсгүүд (шил, резин, даавуу)

- Дээжийн тоо нь тухайн төхөөрөмжийг төлөөлж чадахуйц байх ёстой.

11. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын бүлэглэх стратеги ⁽¹²⁾

- 1) Бүтээгдэхүүнээр бүлэглэх:
 - Ижил үйлдвэрлэлийн тоног төхөөрөмж ашигладаг
 - Ижил цэвэрлэгээний зааварчилгаа мөрддөг
 - Ижил найрлагатай, Ижил эрсдэлтэй эмчилгээний бүлэгт багтдаг
- 2) Тоног төхөөрөмжөөр бүлэглэх
- 3) Цэвэрлэгээний аргачлалаар бүлэглэх
- 4) Цэвэрлэгээний бодисоор бүлэглэх

12. Үлдэгдлийн зөвшөөрөгдөх хязгаарыг тогтоох ^(4,6,7,10)

Эмийн үйлдвэрлэлийн практикт өмнөх эмийн үлдэгдлийг дараагийн үйлдвэрлэгдэх эмэнд тогтооход дараах тоон шалгуур ашигладаг ирсэн. Үндэслэл нь шинжлэх ухаан, логик, материалын мэдлэг дээр суурилсан байх ёстой.

1) Эмчилгээний тунгийн 1/1000

Дараагийн бүтээгдэхүүнд өмнөх бүтээгдэхүүний эмчилгээний тунгийн 0.1%-с ихгүй агуулагдаж болохыг зөвшөөрөхөд үндэслэдэг. Дараах томъёогоор тодорхойлно.

$$MAC = \frac{STD \times BS \times SF}{LDD}$$

MAC (Maximum Allowable Carryover) = Үлдэгдлийн зөвшөөрөгдөх дээд хэмжээ

STD (Single therapeutic daily dose) = A бүтээгдэхүүний эмчилгээний нэг удаагийн тун

BS (Batch size) = Б бүтээгдэхүүний хамгийн

бага цувралын хэмжээ

SF (Safety factor = Аюулгүй байдлын хүчин зүйл /A бүтээгдэхүүний тунгийн 0.1%/

LDD (Largest daily dose) = Б бүтээгдэхүүний хоногийн дээд тун

2) Нийтлэг шалгуур: 10 ppm

Дараагийн үйлдвэрлэгдэх эмийн 1 сая жижиг хэсэг тутамд 10 жижиг хэсгээс ихгүй өмнөх эмийн үлдэгдэл агуулагдана (бохирдлын түвшин 10 ppm байна.)

MACppm (мг) нийтлэг шалгуур болох 10 ppm утгыг ашиглан дараах томъёогоор тооцоолно.

$$MAC \text{ ppm} = C \text{ ppm} \times MBS = 10 \times 10^{-6} \times MBS = 10^{-5} \times MBS$$

C ppm – шалгуур утга (10 ppm)

MBS – Дараагийн бүтээгдэхүүний цуврал үйлдвэрлэлийн доод хэмжээ (мг)

3) Хоруу чанарт суурилсан шалгуур

Хоруу чанарыг харгалзан тооцоолох үндэс нь эмчилгээний хувьд идэвхгүй байдаг бохирдуулагчдад хамаарна. Хоруу чанарыг LD50 гэж илэрхийлсэн тохиолдолд дараах аргачлалыг ашиглаж болно.

$$NOEL = LD50 \times \text{Empirical factor}$$

Empirical factor нь Лайтоны боловсруулсан тогтмол тоо юм, 0.001

Дараах тэгшитгэлийг ашиглан хоногийн зөвшөөрөгдөх хэмжээг тооцоолоход эмийн гаж нөлөө үзүүлэхгүй байх дээд тунг NOEL ашиглаж болно.

$$ADI = NOEL \times AAW \times SF$$

AAW (Average adult weight) = Насанд хүрэгчдийн дундаж жин, 70кг

NOEL (No observed effect level)

SF = аюулгүй байдлын хүчин зүйл, 0.01

Зөвшөөрөгдөх үлдэгдлийн дээд хэмжээг (MAC) дараах тэгшитгэлээс тооцоолж болно.

$$MAC = ADI \times BS / LDD$$

ADI (Acceptable daily intake) = Хоногийн зөвшөөрөгдөх хэмжээ

BS (Batch size) = Дараагийн бүтээгдэхүүний хамгийн бага цувралын хэмжээ

LDD (Largest daily dose) = Дараагийн бүтээгдэхүүний хоногийн дээд тун

13. Микробиологийн бохирдлын зөвшөөрөгдөх хязгаар ⁽⁵⁾

Нийтлэг шалгуур нь *Escherichia coli*, *Salmonella* зэрэг эмгэгтөрүүлэгч бичил биетнүүд байх ёсгүй. Бусад бичил биетний хувьд тодорхой удирдамж байдаггүй. Ихэнх эмийн үйлдвэрүүд 5см x 5см талбайд Агаартан бактерийн нийт тоо арчдас бүрт 25 КҮН/арчдас-с ихгүй, хөгц, мөөгөнцрийн тоо арчдас бүрт 25 КҮН/арчдас-с ихгүй, зайлдасны шинжилгээгээр агаартан бактерийн нийт тоо 100КҮН/мл-с ихгүй байх шалгуурыг тогоосон байдаг.

14. Цэвэрлэгээний бодисын зөвшөөрөгдөх хязгаарыг тооцоолох

- Цэвэрлэгээний бодисын зөвшөөрөгдөх үлдэгдлийг тооцоолоход хоруу чанар эсвэл 10ppm аргыг ашиглан MAC тооцооллыг хийж болно.
- Усанд уусах чанартай тул тэдгээрийг зайлдасны дээжээр үнэлж болно.
- Цэвэрлэгээний бодист зориулсан тусгай аналитик шинжилгээний аргуудыг боловсруулахад хэцүү байдаг. Найрлага нь хувийн шинж чанартай байдаг тул тэдгээрийн концентрацийг pH ба цахилгаан дамжуулах чанар зэрэг хэмжигдэхүйц үзүүлэлтүүдтэй уялдуулан тодорхойлно. Үйлдвэрийн

практикт цахилгаан дамжуулах чанар: $20^{\circ}\text{C}-\text{т} < 4.3 \text{ мкС/См}$ (Цэвэршүүлсэн ус)

15. Аналитик шинжилгээний арга, аргын баталгаажилт ^(4,5,15)

Цэвэрлэгээний баталгаажилт хийхээс өмнө зорилтот үлдэгдлийг илрүүлэхэд ашигладаг шинжилгээний аргыг баталгаажуулна. Шинжилгээний арга тус бүрийн илрүүлэх хязгаар нь үлдэгдэл буюу бохирдуулагчийн тогтоосон зөвшөөрөгдөх түвшинг илрүүлэхэд хангалттай мэдрэмжтэй байх ёстой. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын дээжийг шинжлэхэд ашиглаж болох аналитик аргууд нь: HPLC, GC, HPTLC, TOC, UV спектроскопи, pH, цахилгаан дамжуулах чанар, ELISA зэрэг бөгөөд шаардлагатай шинжилгээнээс хамаарандангаар нь эсвэл хослуулан хэрэглэж болно. Аргын баталгаажилтыг хийхдээ арчдасны уусмалын тогтвортой байдал, нарийвчлал, илрүүлэх хязгаар, тооцооллын хязгаар, шугаман байдал, арчдасны харилцан нөлөөлөл, арчдас сэргээх, хавтан сэргээх үзүүлэлтүүдээр хийнэ.

16. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын үнэлгээ хийх

1. Туршилтын үр дүн, чанарын хяналт шалгалтын бүртгэл, шинжилгээний бүртгэл, цэвэрлэгээний баталгаажилтын тайланг үндэслэн өгөгдлийг нэгтгэнэ.
2. Гурван удаагийн цэвэрлэгээний баталгаажилтын тайланд үндэслэн, судалгааны үр дүнгийн дүгнэлт, зөвлөмжийн хамт нэгтгэн цэвэрлэгээний баталгаажилтын эцсийн тайланг бэлтгэнэ.

17. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын хяналт, дахин баталгаажилт ⁽⁵⁾

Цэвэрлэгээний үйл явц үр дүнг жил бүр ижил түүвэрлэлт, шинжилгээний аргаар шалгана. Бүтээгдэхүүн, тоног төхөөрөмж, цэвэрлэгээний зааварчилгаа, цэвэрлэгээг баталгаажуулах аргатай холбоотой дараах үед дахин баталгаажуулна.

- Шинэ бүтээгдэхүүнийг нэвтрүүлэх (Зөвшөөрөгдөх шалгуур үзүүлэлтүүд нь хамгийн муу тохиолдлын шалгууртай харьцуулахад хязгаараас доош орсон тохиолдолд баталгаажуулах шаардлагатай болно.)
- Бүтээгдэхүүний найрлага, бат бөх байдал, цувралын хэмжээ өөрчлөгдсөн гэх мэт аливаа өөрчлөлтийн үед дахин баталгаажилт хийнэ.
- Тоног төхөөрөмжийн дамжлагад шинэ тоног төхөөрөмж нэвтрүүлэх үед
- Тоног төхөөрөмжийн өөрчлөлт, түүнчлэн загвар, материал ба бүтээгдэхүүнтэй хүрэлцэх гадаргуугийн талбай өөрчлөгдөх
- Цэвэрлэх үйл явцын алхамыг нэмэх эсвэл хасах үед
- Цэвэрлэгээний параметрууд өөрчлөгдөх, түүнчлэн цаг хугацаа, температур, урсгал, усны хэмжээ, уусгагчийн эзэлхүүн өөрчлөгдөх үед.

Дүгнэлт

Эмийн үйлдвэрлэлд аливаа бохирдол, дамжин бохирдолгүй байх ёстой бөгөөд энэ нь чанартай бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх, хэрэглэгчийн аюулгүй байдлыг хангах чухал ач холбогдолтой. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын судалгааг үр дүнтэй

гүйцэтгэхийн тулд чанарын баталгаажилт, чанарын хяналт, инженер техникийн алба, үйлдвэрлэлийн хэлтсүүдийг татан оролцуулах нь чухал юм. Цэвэрлэгээний баталгаажилтын мастер төлөвлөгөөг боловсруулан, бүтээгдэхүүнүүдийг тоног төхөөрөмжийн бүлэглэлээр ангилан, хамгийн муу тохиолдлын үнэлгээг хийж, цэвэрлэгээний баталгаажилт хийх төлөвлөгөөг гарган, нарийн хуваарийн дагуу судалгааг хийх хэрэгтэй. Цэвэрлэгээний баталгаажилтыг шинжлэх ухааны үндэслэлтэй, судалгаа шинжилгээнд тулгуурлан хийх шалтгаан нь систем, тоног төхөөрөмжийг урьдчилан тогтоосон, зөвшөөрөгдөх хэмжээнд хүртэл тогтмол цэвэрлэж чадна гэсэн өндөр түвшний баталгаа бүхий баримтжуулсан нотлох баримтыг бий болгох явдал юм.

Ном зүй

1. Organization WH. *Quality assurance of pharmaceuticals 2016: WHO guidelines, good practices, related regulatory guidance and GxPs training materials*. World Health Organization; 2017.
2. Guidance 018 Equipment Cleaning Validation for Active Pharmaceutical Ingredients. <http://www.gmp.com>.
3. EC. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4: Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. 2017.
4. Murthy DN, Chitra K. A review article on cleaning validation. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2013;4(9):3317.
5. Guidelines W. WHO Guidelines. 2016.

6. PIC/S. Non-Sterile Process validation Cleaning validation. 2007.
7. Pal GR, Arya RKK, Joshi T, Bisht D. A review on cleaning validation in pharmaceutical industry. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018;8(3):138-146.
8. Zhang C, Liang Y. Qualification and Validation in EU-GMP. *China Pharmacist*. 2017:717-719,756.
9. Commission E. EudraLex—Volume 4—Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. 2011.
10. guide ACv. Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). 2021.
11. NF U. United States Pharmacopoeial convention Inc. 12601 Twinbrook Parkway. *Rockville, Maryland*.20852:2148.
12. Ghosh A, Dey S. Overview of cleaning validation in pharmaceutical industry. *International journal of pharmaceutical quality assurance*. 2010;2(2):26-30.
13. Patel Payal K, Patel N, Patel P. An overview on cleaning validation. *International Journal of pharmaceutical & Biological Archives*. 2011;2(5):1332-1336.
14. Ingalwad P, Veer V, Bhosale A. CLEANING VALIDATION. 2020.
15. Raj A. CLEANING VALIDATION IN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES. *Journal of Atoms and Molecules*. 2014;4(4):779.

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
ЭЗУ-ы магистр, докторант Б.Рэнцэн