

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Принцип

К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации производственного персонала, его обучения и отношения к работе. Особо важное значение имеет обеспечение качества. При производстве стерильных препаратов необходимо строго придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур. Никакая конечная стадия производства или контроль готовой продукции не может рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза не устанавливают детальные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и пр. по микроорганизмам и частицам. Дополнительную информацию можно получить из других нормативных и технических документов.

Общие требования

1. Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и (или) поступление оборудования, исходного сырья и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты, отвечающий соответствующему стандарту чистоты, в них необходимо подавать воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2. Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах (помещениях) внутри чистой зоны (помещения). Технологические операции делятся на 2 категории:

- а) при которой продукцию подвергают финишной стерилизации (в первичной упаковке);
- б) при которой операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

3. Чистые помещения (зоны) для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками производственной среды. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты производственной среды в эксплуатируемом состоянии с целью сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукта или обрабатываемого исходного сырья и материалов.

Для обеспечения соответствия требованиям в "эксплуатируемом состоянии" (состояние при котором чистое помещение (зона) и технологическое оборудование функционируют в требуемом режиме с заданным количеством работающего персонала) эти помещения (зоны) должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в "оснащенном состоянии" (состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует).

Требования к "оснащенному" и "эксплуатируемому" состоянию должны быть установлены для

каждого чистого помещения (зоны) или комплекса чистых помещений (зон).

Чистые помещения (зоны) при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на 4 класса:

класс А - локальное помещение (зона) для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, помещения (зоны) наполнения, укупорки, помещения (зоны), где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36 - 0,54 м/с (нормативное значение) в рабочей зоне открытого чистого помещения. Поддержание ламинарности должно быть доказано и провалидировано. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями;

класс В - помещение (зона), непосредственно окружающее зону класса А, предназначенную для асептического приготовления и наполнения;

классы С и D - чистые помещения (зоны) для выполнения менее критичных стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений (зон)

4. Чистые помещения и чистые зоны следует классифицировать в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ ИСО 14644-1 "Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды". Подтверждение класса чистоты следует четко отделять от мониторинга производственной среды при проведении процесса. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждого класса приведена в таблице 1.

Таблица 1

Помещение (зона)	Максимально допустимое число частиц в 1 куб. м воздуха при размере частиц равном или большем			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не регламентируется	не регламентируется

5. Для подтверждения соответствия классу А минимальный объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 куб. м для каждой точки отбора проб. Класс А соответствует классу ИСО 4.8 по показателю предельного количества частиц в воздухе размером $\geq 5,0$ мкм. Класс В (в оснащённом состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 5 по количеству частиц обоих указанных размеров. Класс С (в оснащённом и эксплуатируемом состояниях) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 7 и ИСО 8 соответственно. Класс D (в оснащённом состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 8. Для подтверждения класса

в стандарте ГОСТ ИСО 14644-1 установлена методика, в которой регламентированы как минимальное количество точек для отбора проб, так и объем пробы с учетом пределов данного класса для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

6. Для подтверждения класса следует использовать портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора проб из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером $\geq 5,0$ мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха следует использовать изокINETические насадки для отбора проб.

7. Подтверждение класса в эксплуатируемом состоянии допустимо проводить во время работы, или при моделировании рабочих операций, или при наполнении питательными средами, как того требует моделирование "наихудшего случая". Указания по проведению испытаний для подтверждения постоянного соответствия заданному классу чистоты приведены в стандартах государств - членов Евразийского экономического союза (далее соответственно - государства-члены, Союз) серии ИСО 14644-2.

Мониторинг чистых помещений (зон)

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

9. Для помещений (зон) класса А мониторинг частиц следует проводить 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 (например, живые организмы или радиоактивные вещества). В таких случаях мониторинг следует осуществлять во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска. Также следует проводить мониторинг во время моделирования операций. В помещениях (зонах) класса А следует проводить мониторинг 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 можно было поднять тревогу. Допускается, что не всегда возможно продемонстрировать низкие уровни частиц размером $\geq 5,0$ мкм непосредственно в месте наполнения в процессе наполнения из-за образования частиц или капель из самого продукта.

10. Рекомендуется, чтобы система мониторинга частиц для помещений (зон) класса А применялась для помещений (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 следует проводить мониторинг 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.

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 следует учитывать требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб следует учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга следует также учитывать любой риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе (например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных лекарственных препаратов).

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.

13. В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером $\geq 5,0$ мкм имеет особое значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером $\geq 5,0$ мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и т.п. 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.

14. Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в таблице 1, должно достигаться после короткого периода восстановления 15 - 20 мин (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

15. Мониторинг зон классов С и D в эксплуатируемом состоянии следует осуществлять в соответствии с принципами управления рисками для качества. Требования к уровню тревоги и уровню действия будут зависеть от характера выполняемых операций, однако должно быть достигнуто рекомендованное значение "периода восстановления".

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

17. Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены в таблице 2 (в соответствии с пунктами 28 - 35 настоящего Приложения).

Таблица 2

Класс	Для продукции, подлежащей финишной стерилизации (примеры операций) (в соответствии с пунктами 28 - 30 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

Таблица 3

Класс	Для приготовления в асептических условиях (примеры операций) (в соответствии с пунктами 31 - 35 настоящего приложения)
A	асептическое приготовление и наполнение
C	приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	операции с материалами после мойки

18. При выполнении асептических процессов необходимо часто 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 следует учитывать при проведении обзора записей производства серии (досье на серию) для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций следует проводить мониторинг поверхностей и персонала. Следует также проводить дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса (например, после валидации систем, очистки и дезинфекции).

19. Рекомендуемые пределы при микробиологическом мониторинге чистых помещений (зон) в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице 4.

Таблица 4

Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации <*>			
	в воздухе, КОЕ/м ³	седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч <*>	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	-

<*> Приведены средние значения.

<*> Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

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.

Изолирующая технология

21. Использование изолирующей технологии сводит к минимуму вмешательство человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробной контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из производственной среды. На фармацевтическом производстве допускается использование различных типов изоляторов и передаточных устройств. При этом изолятор и его комплектующие должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха. Следует учитывать, что изоляторы, изготовленные из разных материалов, в различной степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Допускается использование различных передаточных устройств: от конструкций с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, включающих устройства для стерилизации.

22. Передача материалов внутрь и наружу изолятора является одним из основных потенциальных

источников контаминации. Как правило, пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для проведения операций, представляющих высокие риски для качества продукции. Допускается, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

23. Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Чистоту этой среды следует контролировать, и для асептического производства она должна быть не ниже класса чистоты D.

24. Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии (например, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок дезинфекции изолятора, процессы передачи и целостность изолятора).

25. Необходимо проводить непрерывный мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов "перчатки - рукава".

Технология "выдувание - наполнение - герметизация"

26. Устройство для "выдувания - наполнения - герметизации" представляет собой устройство специальной конструкции, где в одном автоматическом комплексе в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются упаковки, которые наполняются продуктом и герметизируются. Устройство для "выдувания - наполнения - герметизации", используемое в асептическом производстве и имеющее зону класса А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено, по крайней мере, в зоне класса С при условии использования одежды, применяемой в зонах классов А и (или) В. Производственная среда в оснащённом состоянии должна соответствовать установленным нормативам по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии - только по микроорганизмам. Устройство для "выдувания - наполнения - герметизации", используемое в производстве продукции, подлежащей финишной стерилизации, должно устанавливаться по крайней мере в зоне класса D.

27. Учитывая особенности технологии "выдувание - наполнение - герметизация", необходимо обращать особое внимание на:

конструкцию и квалификацию оборудования;

валидацию и воспроизводимость процессов "очистка на месте" и "стерилизация на месте";

пространство чистого помещения, которое является производственной средой для размещенного там оборудования;

обучение операторов и их одежду;

действия в критической зоне оборудования, включая выполнение подсоединений и сборки в асептических условиях до начала наполнения.

Продукция, подвергаемая финишной стерилизации

28. Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и производство большинства видов продукции должны проводиться в производственной среде по крайней мере класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень рисков контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет высокие или особенные риски для продукции (например, когда продукция является хорошей питательной средой для

роста микроорганизмов, либо ее стерилизации предшествует длительный период времени, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях), приготовление следует осуществлять в производственной среде класса С.

29. Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, должно проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса С.

30. При повышенном риске контаминации продукта от производственной среды (например, если операции наполнения проходят медленно или упаковки имеют широкое горло, или их необходимо держать открытыми более нескольких секунд до герметизации) наполнение должно проводиться в зоне класса А с производственной средой, по крайней мере, класса С. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед финишной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в производственной среде класса С.

Асептическое производство

31. Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки должны проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, следует осуществлять в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

32. Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в производственной среде класса С. Если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и производство продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

33. Проводить обработку и наполнение продукции, приготовленной в асептических условиях, следует в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

34. Передачу (транспортировку) не окончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией (например, лиофилизированной) до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, или в герметичных передаточных контейнерах в производственной среде класса В.

35. Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

Персонал

36. В чистых помещениях (зонах) допускается нахождение только минимально необходимого количества персонала; что особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции следует проводить, по возможности, находясь за пределами чистых помещений (зон).

37. Весь персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в чистых помещениях (зонах), должен проходить регулярное обучение по вопросам надлежащего производства стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть подробно проинструктированы, и за ними должно быть установлено строгое наблюдение.

38. Вход в помещения (зоны) стерильного производства персонала, работающего с сырьем из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, не допускается, если персоналом не соблюдены четко установленные процедуры в отношении входа в помещения (зоны) стерильного производства.

39. Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, должен быть проинструктирован о том, что он обязан сообщать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или видов контаминантов. При возникновении таких обстоятельств необходимы периодические медицинские осмотры сотрудников. Действия, которые необходимо предпринять в отношении персонала, который может стать источником микробной контаминации, должны определяться специально назначенным компетентным лицом.

40. В чистых зонах запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

41. Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с инструкциями, принятыми в форме письменного документа и разработанными так, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах или внесения контаминантов в чистые зоны.

42. Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и классу рабочей зоны. Ее нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукции от контаминации.

43. Для работы в чистых помещениях (зонах) класса D волосы, борода и усы (при наличии) персонала должны быть закрыты, следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

Для работы в чистых помещениях (зонах) класса C волосы, борода и усы (при наличии) должны быть закрыты, следует носить комбинезон или брючный костюм, плотно облегающий запястья и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От одежды и обуви практически не должны отделяться волокна или частицы.

Для работы в чистых помещениях (зонах) классов A или B головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при наличии) и должен быть вставлен в воротник костюма, на лице следует носить маску для предотвращения распространения капелек, а также следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь. Нижние края штанов должны быть заправлены внутрь обуви, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокон или частиц и должна задерживать частицы, отделяющиеся от тела.

44. Уличную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов B и C. Каждый сотрудник в зоне классов A и B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой на каждую рабочую смену. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

45. Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обрабатывать таким образом, чтобы она впоследствии не становилась причиной контаминации. Эти операции следует выполнять в соответствии с письменными инструкциями. Для подготовки такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

Помещения

46. В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также должны позволять многократно применять моющие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

47. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть не поддающихся очистке углублений и должно быть как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки; раздвижные двери использовать нежелательно.

48. Подвесные потолки должны быть герметичными с целью предотвращения попадания контаминантов из пространства над ними.

49. Монтаж трубопроводов, воздухопроводов и другого оборудования следует выполнять так, чтобы не было углублений и незакрытых отверстий, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

50. Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах классов А или В, используемых для асептического производства. В других зонах следует предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых помещениях с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.

51. Помещения для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно обдуваться отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из помещения для переодевания в оснащенный состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и помещение (зона), в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые помещения (зоны) и выхода из них целесообразно иметь отдельные помещения для переодевания. Как правило, устройства для мытья рук должны быть расположены внутри комнат для переодевания недалеко от входа в них.

52. Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения.

53. Подача отфильтрованного воздуха должна поддерживать положительный перепад давления относительно производственных зон с более низким классом при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Смежные помещения с разными классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10 - 15 Па (нормативное значение). Особое внимание следует уделять защите помещения (зоны) наибольших рисков для качества продукции, то есть производственной среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются разные варианты в отношении подачи воздуха и перепада давлений, которые могут потребоваться из-за присутствия некоторых материалов (например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных материалов или живых вирусов, или бактериальных материалов, или препаратов из них). Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация помещений и оборудования и обработка воздуха, удаляемого из чистого помещения (зоны).

54. Следует наглядно продемонстрировать, что направление воздушных потоков не представляет

рисков для контаминации продукта, например, следует удостовериться, что в помещение (зону), представляющее наибольшие риски для качества продукта, с воздушным потоком не поступают частицы, источниками выделения которых являются обслуживающий персонал, выполняемая операция или оборудование.

55. Следует предусмотреть систему аварийного оповещения об отказе системы вентиляции. Если разница в давлении между двумя помещениями является критичной, между ними необходимо установить датчики перепада давления. Значения перепада давления необходимо регулярно записывать или оформлять документально иным способом.

Оборудование

56. Не допускается, чтобы через перегородку, отделяющую помещение (зону) класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, проходила лента конвейера, за исключением случаев, когда сама лента подвергается непрерывной стерилизации (например, в стерилизационном туннеле).

57. Насколько это возможно практически, оборудование, фитинги (места соединения) и зоны обслуживания должны быть спроектированы и установлены таким образом, чтобы работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт можно было проводить снаружи чистого помещения (зоны). Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полной сборки оборудования.

58. Если техническое обслуживание оборудования было проведено внутри чистого помещения (зоны) и необходимые нормы чистоты и (или) асептики были нарушены во время этой работы, то помещение (зона) должно быть очищено, продезинфицировано и (или) простерилизовано (в зависимости от того, что подходит) до возобновления процесса.

59. Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное обеспечение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 °С.

60. Такое оборудование, как стерилизаторы, системы обработки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы обработки, получения, хранения и распределения воды, должно подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию. На его повторное введение в эксплуатацию должно быть выдано разрешение.

Санитария

61. Санитарная обработка чистых помещений (зон) имеет особо важное значение. Помещения (зоны) необходимо тщательно очищать в соответствии с инструкцией, принятой в форме письменного документа. В случае проведения дезинфекции следует применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития резистентных штаммов микроорганизмов следует проводить регулярный контроль.

62. Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы следует держать в предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков, за исключением тех растворов, которые простерилизованы. Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в помещениях (зонах) классов А и В, перед использованием должны быть стерильными.

63. Для снижения микробной контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых помещений (зон).

Технологический процесс

64. На всех стадиях производства, в том числе на стадиях, предшествующих стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

65. Не допускается производство лекарственных средств микробиологического происхождения или их фасовка (наполнение контейнеров) в помещениях, используемых для производства других лекарственных средств. Вакцины, содержащие убитые микроорганизмы или бактериальные экстракты, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях (зонах), что и другие стерильные лекарственные средства.

66. Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы лекарственного препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации.

67. Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать серийный процесс асептического производства и включать в себя его последовательные критические стадии. Также следует учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время обычного производственного процесса, а также ситуации "наихудшего случая".

68. Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать 3 последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, моделирующие процесс испытания следует повторять 2 раза в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

69. Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред должно как минимум соответствовать размеру серии продукции. Необходимо стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, при этом следует применять такие нормы:

а) в случае наполнения менее 5 000 единиц продукции, не должно быть ни одной контаминированной единицы;

б) в случае наполнения от 5 000 до 10 000 единиц продукции:

наличие 1 контаминированной единицы является основанием для расследования причин и повторной фасовки питательных сред;

наличие 2 контаминированных единиц является основанием для расследования причин и повторной валидации;

в) в случае наполнения свыше 10 000 единиц:

наличие 1 контаминированной единицы является основанием для расследования причин;

наличие 2 контаминированных единиц является основанием для расследования причин и

повторной валидации.

70. При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи обнаружения микробной контаминации могут указывать на наличие небольших уровней контаминантов, что должно быть расследовано. При обнаружении значительной микробной контаминации следует рассмотреть возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после проведения последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

71. Необходимо обеспечить условия, при которых любая валидация не создает риска для технологических процессов.

72. Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному мониторингу на наличие химических и биологических контаминантов и, при необходимости, на наличие эндотоксинов. Результаты мониторинга и любых предпринятых действий следует оформлять документально.

73. В чистых помещениях (зонах), особенно в ходе процесса асептического производства, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение должно быть методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью. Температура и влажность производственной среды должны быть не очень высокими, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

74. Микробная контаминация исходного сырья и материалов должна быть минимальной. Спецификации на них должны включать в себя требования к микробиологической чистоте.

75. В чистых помещениях (зонах) необходимо сводить к минимуму наличие контейнеров и материалов, от которых возможно отделение волокон.

76. Следует принимать меры по предотвращению контаминации готовой продукции частицами.

77. По окончании процесса очистки компонентов, контейнеров и оборудования с ними следует обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

78. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничение по времени, соответствующее условиям хранения.

79. Время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Для каждого вида продукции следует установить максимально допустимое время с учетом его состава и установленного порядка хранения.

80. Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации. Должны быть установлены рабочие границы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной контаминации следует количественно определять для каждой серии продукции, наполненной в асептических условиях, и для каждой серии продукции, подвергаемой финишной стерилизации. Если для лекарственных препаратов, подвергаемых финишной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной контаминации можно контролировать только через соответствующие интервалы времени согласно графику. В случае систем выпуска по параметрам определение микробной контаминации следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации по возможности непосредственно перед наполнением.

81. Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистом помещении (зоне), при работе в асептических условиях, должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

82. Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывающим график эксплуатации, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

Стерилизация

83. Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание необходимо, если применяемый метод стерилизации не описан в действующем издании соответствующей фармакопеи или используется для продукта, не являющегося простым водным или масляным раствором. Предпочтительным является метод термической стерилизации. В любом случае метод стерилизации должен соответствовать лицензии на производство и регистрационному досье.

84. Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные графиком промежутки, но не реже 1 раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить записи с результатами.

85. Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что должная эффективность будет достигнута.

86. Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и должны пройти валидацию способы загрузки.

87. Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Биологические индикаторы необходимо хранить и использовать в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировать методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию от самих индикаторов.

88. Следует четко определить меры, обеспечивающие разделение продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию. На каждой корзине, лотке или другой емкости для продукции или компонентов должна быть четкая этикетка с наименованием материала, номером серии и указанием, прошел этот материал стерилизацию или нет. При необходимости могут быть использованы такие индикаторы, как автоклавная лента, для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного подтверждения того, серия действительно стерильна.

89. Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять записи. Они должны быть утверждены, что является частью процедуры выдачи разрешения на выпуск серии.

Термическая стерилизация

90. Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы в координатах времени и температуры в достаточно большом масштабе или должен быть

зарегистрирован с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место расположения температурных датчиков, используемых для контроля и (или) записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного датчика, расположенного в том же месте.

91. Допускается использовать химические и биологические индикаторы, но они не должны заменять проведение физических измерений.

92. Должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы весь объем загрузки достиг необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

93. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

Стерилизация паром

94. При стерилизации паром следует контролировать температуру и давление. Как правило, средства управления должны быть независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать их соответствие требованиям к критическому процессу. Нарушения в ходе процесса должны регистрироваться системой и находиться под надзором оператора. В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры следует постоянно сверять с данными диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования, то проверки камеры на герметичность следует проводить с установленной частотой.

95. Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию этих предметов после стерилизации. Необходимо обеспечить контакт всех частей загрузки со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

96. Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

Сухожаровая стерилизация

97. При сухожаровой стерилизации должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через фильтры высокой эффективности (HEPA-фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то как часть валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

Радиационная стерилизация

98. Радиационную стерилизацию используют главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Как правило, облучение ультрафиолетовым излучением не является приемлемым методом стерилизации.

99. Во время процесса радиационной стерилизации должно проводиться измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой мощности дозы излучения, но которые обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную самой продукцией. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры следует применять лишь в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров необходимо снимать в течение короткого отрезка времени после облучения.

100. В качестве средства дополнительного контроля могут использоваться биологические индикаторы.

101. Процедуры валидации должны гарантировать, что влияние разной плотности укладки стерилизуемой продукции учтено.

102. Процедуры обращения с материалами должны предотвращать перепутывание между облученными и необлученными материалами. На каждую упаковку должны быть нанесены чувствительные к излучению цветовые индикаторы, чтобы различать упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение.

103. Суммарная поглощенная доза излучения должна быть набрана в течение времени, отведенного на процесс стерилизации.

Стерилизация оксидом этилена

104. Метод стерилизации оксидом этилена может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в допустимых пределах, установленных для данного вида продукции или материала.

105. Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микроорганизмами. Следует принять меры предосторожности от включения микроорганизмов в материал (например, в кристаллы или высушенный белок). Вид и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

106. Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Требуемое для этого время должно быть, по возможности, минимальным.

107. Каждый цикл стерилизации должен контролироваться с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна составлять часть записей, относящихся к серии (досье на серию) готовой продукции.

108. Для каждого цикла стерилизации должны быть оформлены записи с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Эти записи должны составлять часть записей, относящихся к серии (досье на серию) готовой продукции.

109. Загрузку после стерилизации следует хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение содержания остаточного газа и продуктов реакции до установленного предела. Этот процесс должен пройти валидацию.

Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной упаковке

110. Проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в окончательной упаковке. Предпочтительным является метод стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованные контейнеры (упаковки). Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой определенной степени.

111. В связи с тем, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой рекомендуется повторная фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту фасовки.

112. Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

113. Перед использованием стерилизующего фильтра и сразу после его использования следует проверять его целостность таким методом, как "точка пузырька", методом диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации следует определять время, необходимое для фильтрации раствора заданного объема, и перепад давлений на фильтре, любые существенные отклонения от этих параметров во время текущего производства следует регистрировать и исследовать. Результаты проверок должны быть включены в состав записей, относящихся к серии (досье на серию) продукции. Сразу после использования следует подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие интервалы времени.

114. Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда возможность более длительного его использования подтверждена валидацией.

115. Фильтр не должен оказывать влияние на продукцию, задерживая ее ингредиенты или выделяя в нее какие-либо вещества.

Окончание процесса производства стерильной продукции

116. Частично закупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне класса А до их полного закупоривания пробкой.

117. Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. При использовании метода запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100%-ному контролю на целостность. В других случаях контроль целостности продукции должен проводиться установленными методами.

118. Система укупоривания флаконов, наполненных в асептических условиях, не является полностью целостной до тех пор, пока на укупоренном пробкой флаконе не будет обжат (закатан) алюминиевый колпачок (крышка). В связи с этим обжим колпачка после укупоривания пробкой следует выполнять как можно раньше.

119. Поскольку при обжиге колпачков может выделяться большое количество механических частиц, оборудование для обжига следует размещать отдельно и снабжать его системой вытяжки воздуха.

120. Обжим колпачков на флаконах может проводиться как часть асептического процесса с использованием простерилизованных колпачков или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем укупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты колпачки.

121. Флаконы без пробки или со смещенной пробкой следует удалять до обжига колпачков. Если при обжиге колпачков необходимо вмешательство человека, следует использовать соответствующую технологию для исключения прямого контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации.

122. Эффективным средством защиты могут быть барьеры или изоляторы, ограничивающие доступ в рабочую зону, обеспечивающие требуемые условия и сводящие к минимуму прямой доступ человека к операции обжига.

123. Первичные упаковки, герметизированные под вакуумом (вакуумные упаковки), должны проверяться на сохранение вакуума после заранее определенного промежутка времени.

124. Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо проверять индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других несоответствий по качеству. Визуальный контроль следует проводить при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Следует регулярно проверять зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения проводится в очках). В ходе визуального контроля продукции рекомендуется достаточно часто организовывать перерывы в работе операторов. При использовании других методов контроля процесс контроля необходимо валидировать, состояние оборудования следует периодически проверять. Результаты визуального контроля должны быть оформлены документально.

Контроль качества

125. Испытание готовых продуктов на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Методика испытания на стерильность должна быть валидирована для каждого продукта.

126. В случаях если получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам, предусмотренным системой выпуска по параметрам согласно приложению № 17 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, следует уделить особое внимание валидации и контролю всего технологического процесса.

127. Выборка образцов продукции, которые были отобраны для проведения испытания на стерильность, должна быть репрезентативной для всей серии и обязательно должна включать образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

а) для продуктов, наполненных в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), в которые происходило наполнение в начале и в конце производства серии, а также после любого значительного вмешательства;

б) для продуктов, прошедших термическую стерилизацию в окончательной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.