

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС
УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

ТКП 670-2022 (33050)

Производство лекарственных средств
**ТРЕБОВАНИЯ К СТЕРИЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ,
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ПЕРВИЧНЫХ
УПАКОВОК**

Вытворчасць лекавых сродкаў
**ПАТРАБАВАННІ ДА СТЭРЫЛІЗАЦЫІ ЛЕКАВЫХ
ПРЭПАРАТАЎ, ФАРМАЦЭЎТЫЧНЫХ СУБСТАНЦЫЙ,
ДАПАМОЖНЫХ РЭЧЫВАЎ І ПЕРШАСНЫХ УПАКОВАК**

Издание официальное

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Минск

УДК 615.014

МКС 11.120.10

КП 01

Ключевые слова: стерилизация, лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция, вспомогательные вещества, первичная упаковка, схема принятия решений, асептическое производство, уровень гарантии стерильности

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН И ВНЕСЕН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»)

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2022 № 129

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Издан на русском языке

Содержание

Введение	IV
1 Область применения	1
2 Нормативные ссылки	1
3 Термины и определения	2
4 Общие положения	3
5 Требования к производству стерильных лекарственных средств и стерильных компонентов....	3
6 Надлежащая производственная практика для стерильных фармацевтических субстанций, стерильных вспомогательных веществ и стерильных контейнеров	11
7 Выбор метода стерилизации.....	12
8 Схемы принятия решений	13
Библиография	17

Введение

Для стерильных фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов и первичной упаковки (контейнеров) стерильность является важнейшей характеристикой качества. Стерильность не может быть подтверждена только проведением испытаний, она должна быть гарантирована использованием надлежащим образом разработанного, валидированного и контролируемого производственного процесса. Стерильность обеспечивается за счет контроля таких факторов, как бионагрузка, процедура стерилизации, целостность системы укупорки контейнера и, в случае асептического производства, использования надлежащей асептической технологии.

Финишная стерилизация предпочтительнее стерилизующей фильтрации и (или) производства в асептических условиях, поскольку обеспечивает надежный уровень обеспечения стерильности (Sterility Assurance Level; SAL), который можно рассчитать, проверить и контролировать. Это неприменимо для стерилизующей фильтрации с последующим асептическим процессом, поскольку случайное загрязнение, вызванное нарушением правил асептической техники, невозможно исключить с помощью мониторинга и контроля. Таким образом, финишная стерилизация обеспечивает максимальную гарантию стерильности, и должна использоваться всегда, когда это возможно.

Для высокочувствительных продуктов, к которым относится большинство биологических продуктов и где финишная стерилизация невозможна, допускается стерилизующая фильтрация и (или) асептическое производство в утвержденных и контролируемых условиях.

Стерилизующая фильтрация и производство в асептических условиях тесно связаны и их трудно рассматривать по отдельности, поскольку в большинстве случаев за стерилизующей фильтрацией следует, по крайней мере, одна асептическая операция, например, наполнение.

В дополнение к продуктам, состав которых исключает возможность применения финишной стерилизации, в определенных ситуациях допускается производство в асептических условиях, даже если продукт может быть стерилизован в окончательной герметизированной первичной упаковке, при условии наличия других преимуществ для пациентов или пользователей продукта.

Настоящий технический кодекс установившейся практики разработан на основе руководства EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015 «Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container» (Руководство по стерилизации лекарственных средств, фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и первичных упаковок) [1].

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ**Производство лекарственных средств
ТРЕБОВАНИЯ К СТЕРИЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
И ПЕРВИЧНЫХ УПАКОВОК****Вытворчасць лекавых сродкаў
ПАТРАБАВАННІ ДА СТЭРЫЛІЗАЦЫІ ЛЕКАВЫХ ПРЭПАРАТАЎ, ФАРМАЦЭЎТЫЧНЫХ
СУБСТАНЦЫЙ, ДАПАМОЖНЫХ РЭЧЫВАЎ І ПЕРШАСНЫХ УПАКОВАК**

Manufacture of medicinal products
Requirements on the sterilisation of the medicinal product,
active substance, excipient and primary container

Дата введения 2023-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) определяет состав информации, ожидаемой для стерильных лекарственных препаратов, стерильных фармацевтических субстанций, стерильных вспомогательных веществ и стерильных первичных упаковок (контейнеров) в разделах модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата [2], прилагаемого к заявлению о регистрации в соответствии с правилами Евразийского экономического союза. Настоящий технический кодекс предоставляет руководство по выбору метода стерилизации и определяет данные разработки и данные производства, необходимые для подтверждения пригодности выбранного процесса стерилизации.

Положения настоящего технического кодекса распространяются на химические и биологические лекарственные препараты для медицинского применения при государственной регистрации (перерегистрации) и (или) внесении изменений в регистрационное досье.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика

ТКП 433-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства стерильных лекарственных средств

ТКП 449-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки и контроля фильтров для стерилизующей фильтрации

ТКП 511-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Процессы паровой стерилизации

ТКП 523-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Процессы сухожаровой стерилизации

ТКП 557-2014 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация исследований инактивации и удаления вирусов

ГОСТ ISO 11135-2017 Стерилизация медицинской продукции. Этиленоксид. Требования к разработке, валидации и текущему управлению процессом стерилизации медицинских изделий

ГОСТ ISO 11137-1-2011 Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий

ГОСТ ISO 11137-2-2011 Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы

Издание официальное

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ссылочных документов на официальном сайте Национального фонда технических нормативных правовых актов в глобальной компьютерной сети Интернет.

Если ссылочные документы заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться действующими взамен документами. Если ссылочные документы отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 асептическое производство (aseptic processing): Процесс, поддерживающий стерильность продукта, собранного из компонентов, каждый из которых был стерилизован паром, сухим жаром, ионизирующим излучением, газом или фильтрацией, за счет применения условий и технических средств, предназначенных для предотвращения микробиологической контаминации.

3.2 биологический индикатор (biological indicator): Тест-система, содержащая жизнеспособные микроорганизмы (обычно споры бактерий), обеспечивающие определенную резистентность (устойчивость) к конкретному режиму стерилизации.

3.3 бионагрузка (bioburden): Суммарное количество микроорганизмов, связанных с конкретным компонентом до любой стадии стерилизации или уменьшения бионагрузки.

3.4 величина D (D-value): Значение параметра стерилизации (продолжительность или поглощенная доза), необходимое для уменьшения количества жизнеспособных организмов до 10 процентов от исходного количества.

Примечание – D_{121} это значение величины D для соответствующих спор при 121 °С.

3.5 величина Z (Z-value): Изменение температуры в градусах, требуемое для изменения значения величины D в 10 раз.

3.6 величина F₀ (F-value): Мера летальности воздействия процесса паровой стерилизации в отношении микроорганизмов, имеющих теоретическую величину Z, равную 10, выраженная в единицах времени стерилизационной обработки в минутах при температуре 121 °С.

3.7 время наполнения (filling time): Время, затрачиваемое на наполнение контейнеров нерасфасованным продуктом до укупорки контейнеров или, для продуктов, которые лиофилизируются после наполнения, до закрытия камеры лиофилизации.

3.8 время выдержки (holding time): Время между двумя этапами процесса.

3.9 депирогенизация (depyrogenation): Процесс, используемый для разрушения или удаления пирогенов (например, эндотоксинов).

3.10 досье по качеству: Модуль 3 «Качество» регистрационного досье лекарственного препарата в формате общего технического документа (ОТД) согласно [2].

3.11 колониеобразующая единица; КОЕ (Colony Forming Unit; CFU): Микробиологический термин, описывающий образование единичной макроскопической колонии после внесения одного или нескольких микроорганизмов в микробиологическую питательную среду.

Примечание – Одну колониеобразующую единицу обозначают как 1 КОЕ.

3.12 конечный процесс (terminal process): Процесс обработки готового продукта в первичном контейнере, например, финишная стерилизации или постасептическая термообработка.

3.13 критические показатели качества (critical quality attribute; CQA): Физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые для обеспечения необходимого качества продукции должны находиться в соответствующих пределах, соответствующем диапазоне или иметь соответствующее распределение.

3.14 летальность (процесса) (lethal (process): Способность процесса к экспоненциальной инаktivации микроорганизмов.

3.15 метод избыточной обработки (overkill sterilisation): Процесс стерилизации с летальностью $F_{0,910}$ более 12 мин, например, процесс, обеспечивающий снижение минимум на 12 log уровня микроорганизмов, имеющих минимальную величину D, равную 1 мин.

3.16 постасептическая термообработка (post-aseptic processing terminal heat treatment): Применяемый после асептического процесса конечный процесс обработки влажным теплом, обеспечивающий $SAL \leq 10^{-6}$, но проводимый при условиях, отличающихся от стандартного фармакопейного режима паровой стерилизации (например, $F_0 \geq 8$ мин).

3.17 стандартные фармакопейные режимы стерилизации (sterilisation reference conditions): Стандартные условия финишной стерилизации, приведенные в государственной Фармакопее.

Примечание – Для паровой стерилизации – температура ≥ 121 °C в течение 15 мин, для сухожаровой стерилизации – температура ≥ 160 °C в течение ≥ 2 ч, для радиационной стерилизации – доза 25 кГр.

3.18 стерилизация (sterilization): Надлежащим образом разработанный, валидированный и контролируемый процесс, который инактивирует или удаляет жизнеспособные микроорганизмы в продукте до достижения стерильности.

3.19 стерильность (sterility): Отсутствие жизнеспособных микроорганизмов с уровнем гарантии стерильности, равным или меньшим 10^{-6} .

Примечание – Инактивация микроорганизмов физическими или химическими средствами подчиняется экспоненциальному закону, таким образом, всегда существует конечная статистическая вероятность выживания микроорганизмов в процессе стерилизации. Для процесса стерилизации вероятность выживаемости определяется количеством, типами и устойчивостью присутствующих микроорганизмов к условиям стерилизации.

3.20 уровень гарантии стерильности (Sterility Assurance Level; SAL): Для процесса стерилизации SAL выражается как вероятность выживания микроорганизмов в продукте после воздействия процесса, например, SAL, равный 10^{-6} , означает вероятность наличия не более одной нестерильной первичной упаковки из $1 \cdot 10^6$ простерилизованных первичных упаковок конечного продукта.

4 Общие положения

Хотя в производстве стерильной продукции методом выбора всегда, когда это возможно, должна являться финишная стерилизация с использованием стандартных фармакопейных режимов, другие процессы стерилизации, стерилизующая фильтрация или производство в асептических условиях (отдельно или в сочетании с дополнительной тепловой обработкой) могут быть приняты в качестве альтернативы при надлежащем обосновании.

В техническом кодексе приводится информация, которую необходимо представить в разделы модуля 3 регистрационного досье [2] при регистрации стерильного лекарственного препарата, включая некоторую информацию, относящуюся к соблюдению требований GMP. Не все требования GMP (например, мониторинг окружающей среды, стерилизация оборудования) упоминаются по тексту технического кодекса, а только те, которые считаются особенно важными для модуля 3 регистрационного досье.

Примечание - В дальнейшем по тексту технического кодекса модуль 3 регистрационного досье лекарственного препарата согласно [2] именуется «досье по качеству».

Принятая согласно [1] концепция по стерилизации относится к уничтожению бактерий, грибов и бактериальных эндотоксинов и не распространяется на удаление или инактивацию вирусов, микоплазм, прионов и других случайных агентов, которые могут загрязнять продукт. Исследования, подтверждающие инактивацию и удаление вирусов и их валидацию, выполняют по ТКП 557.

Признано, что рекомендации, изложенные в [1], могут потребовать некоторой адаптации к специфическим характеристикам лекарственных препаратов для передовой терапии (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs) (например, трудности в различении исходного материала, активного вещества и готового продукта в некоторых случаях, нехватка исходных материалов/активного вещества/готового продукта (аутологичные продукты и сценарии с соответствующими донорами), небольшие объемы производства). Уровень детализации документации, предоставляемый в досье по качеству для ATMPs, может быть изменен при условии, что это оправдано подходом, основанным на оценке риска.

5 Требования к производству стерильных лекарственных средств и стерильных компонентов

5.1 Общие требования

5.1.1 В производстве стерильной продукции выбор метода стерилизации или асептического производства должен быть обоснован. При отсутствии надлежащего обоснования, процессы стерилизации должны выполняться в соответствии с требованиями [3].

Необходимо указать все процедуры стерилизации готового продукта, фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ или первичных упаковок (контейнеров), а также метод и место

стерилизации. Необходимо предоставить описание метода стерилизации и (или) асептического производства, включая данные валидации и контроля указанных процессов.

5.1.2 При использовании полностью валидированного метода финишной стерилизации паром, сухим жаром или ионизирующим излучением, при наличии разрешения компетентного уполномоченного органа, может осуществляться выпуск стерильной продукции по параметрам (выпуск на основе данных процесса, без передачи образца на испытание на стерильность) [3]. Подробные требования к выпуску по параметрам приведены в ТКП 030 (приложение 17).

5.1.3 Для всех процессов стерилизации должны быть определены критерии приемлемости бионагрузки. Приемлемость высокой бионагрузки не может быть обоснована эффективностью процесса стерилизации или наличием какой-либо стадии снижения бионагрузки перед стерилизацией. Следует указать критерии приемлемости для бионагрузки и, если необходимо, для бактериальных эндотоксинов в компонентах и нерасфасованных растворах.

Примечание – На уровень содержания бактериальных эндотоксинов в готовом продукте может влиять: бионагрузка, бактериальные эндотоксины компонентов (т.е. фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ и контейнеров), а также микробиологическое загрязнение, произошедшее во время производственного процесса. Для обеспечения приемлемого уровня содержания бактериальных эндотоксинов в готовом продукте микробиологическое загрязнение компонентов продукта должно быть минимальным.

5.1.4 Для всех фильтров, используемых при производстве готового продукта, которые контактируют с продуктом или с любым его компонентом (веществом или промежуточным продуктом), включенным в готовый продукт, данные, указанные в таблице 3, должны быть включены в досье по качеству.

Для высокотехнологичных лекарственных препаратов (ATMPs) следует соблюдать требования, предъявляемые в [4].

5.1.5 Если вторичная упаковка используется для обеспечения особой защиты лекарственного препарата (например, контейнеры или блистеры для упаковывания пакетов для инфузий, предназначенные для сохранения стерильности внешней части пакета), следует описать процесс упаковки, включая оценку риска, поскольку процесс упаковки может повлиять на стерильность готового продукта (например, в случае удержания влаги между первичной и вторичной упаковками).

В досье по качеству также следует предоставить информацию о том, когда выполняется этап упаковки (до или после стерилизации), а также о любых применяемых асептических операциях. Предлагаемые процессы должны быть обоснованы с микробиологической точки зрения. Если использование вторичной упаковки означает дополнительную стерилизацию готового продукта, это должно быть обосновано с точки зрения обеспечения стерильности и любого потенциального воздействия на качество готового продукта.

5.1.6 Документация по стерилизации и асептической обработке по практическим причинам может быть представлена в связи с предметом, подлежащим стерилизации, если ссылка на местонахождение документов указана в разделе 3.2.P.3.3 «Описание производственного процесса и его контроля» досье по качеству. В отношении лекарственных препаратов документы могут быть представлены в разделах:

- 3.2.S.2 «Процесс производства АФС»;
- 3.2.P.2 «Фармацевтическая разработка»;
- 3.2.P.3 «Процесс производства лекарственного препарата»;
- 3.2.P.4 «Контроль качества вспомогательных веществ»;
- 3.2.P.7 «Система упаковки (укупорки)».

Документация должна быть предоставлена для всех участков, выполняющих стерилизацию или производство в асептических условиях, независимо от того, выполняются эти процессы собственными силами или сторонними организациями.

5.1.7 Параметры процесса, такие как время обработки и выдержки, оцениваются и согласовываются при оценке досье по качеству. Они могут быть дополнительно рассмотрены во время проведения GMP-инспекций.

5.2 Стерилизация паром

5.2.1 Для всех процессов стерилизации паром предъявляется требование минимального значения летальности $F_0 \geq 8$ мин при минимальной температуре выдержки 110°C.

5.2.2 В таблице 1 приведены перечень процессов стерилизации с разными уровнями летальности и данные, которые необходимо включить в досье по качеству.

Таблица 1 – Циклы стерилизации паром и постасептической термообработки и соответствующие данные, необходимые для представления в досье по качеству

Цикл	Тип процесса	Данные * в досье по качеству	Пределы бионагрузки перед стерилизацией паром или постасептической термообработкой	Характеристика бионагрузки	Температурный режим
Стандартный фармакопейный режим финишной стерилизации	Стерилизация	1, 6	100 КОЕ/100 мл (регулярное определение не требуется)	Не требуется	≥ 121 °С в течение 15 мин
Цикл с избыточной обработкой, F ₀ > 12 мин	Стерилизация	1, 2, 3, 4, 7	100 КОЕ/100 мл (регулярное определение не требуется)	Не требуется	≥ 121 °С
F ₀ > 8 мин	Стерилизация	1, 2, 3, 4, 7	100 КОЕ/100 мл (рутинный контроль)	Не требуется	> 115 °С
F ₀ > 8 мин	Стерилизация	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 КОЕ/100 мл (рутинный контроль)	Требуется **	> 115 °С
F ₀ > 8 мин	Стерилизация	1, 2, 3, 4, 7	100 КОЕ/100 мл (рутинный контроль)	Требуется	> 110 °С
F ₀ > 8 мин	Стерилизация	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 КОЕ/100 мл (рутинный контроль)	Требуется **	> 110 °С
F ₀ < 8 мин	Завершающая постасептическая термообработка	1, 2, 3, 4, 7, 8	0 КОЕ/100 мл, фильтрация и асептическая обработка перед завершающей термообработкой (рутинный контроль)	Требуется ***	> 110 °С ^{4*}
F ₀ < 8 мин	Завершающая постасептическая термообработка	1, 2, 3, 5, 7, 8	0 КОЕ/100 мл, фильтрация и асептическая обработка перед завершающей термообработкой (рутинный контроль)	Требуется ***	> 110 °С ^{4*}

* Обозначение (код) данных, предоставляемых в досье по качеству:
1 – время стерилизации, профиль температуры;
2 – описание цикла стерилизации (например, цикл насыщенного пара, цикл воздух/пар под избыточным давлением, фаза вакуумирования), включая SAL;
3 – валидация с использованием физических и биологических методов и расчетами F_{0Физ} и F_{0Био};
4 – валидация с использованием биологических индикаторов с D₁₂₁ ≥ 1,5 мин;
5 – валидация с использованием биологических индикаторов с D₁₂₁ < 1,5 мин;
6 – в досье по качеству не запрашиваются данные валидации, только подтверждение того, что валидация выполнена;
7 – дополнительные данные валидации, см. 5.2.6;
8 – дополнительные данные валидации, см. 5.2.7.
** Результаты контроля, демонстрирующие приемлемую термоустойчивость бионагрузки.
*** Бионагрузка перед этапом стерилизации (т.е. стерилизующей фильтрации) должна быть охарактеризована по термоустойчивости.
^{4*} При необходимости может использоваться температура ниже 110 °С. Потребность в дополнительной документации для таких циклов оценивается в индивидуальном порядке.

В таблице 1 процессы приведены по мере уменьшения летальности, поэтому следует выбирать первый процесс, когда это возможно.

Для стандартного фармакопейного режима паровой стерилизации ($\geq 121^\circ\text{C}$ в течение 15 мин) [3] данные валидации на момент подачи заявления на регистрацию представлять не требуется.

Если для процесса стерилизации в качестве дополнительного контроля эффективности стерилизации используется F_0 , то следует указать значение F_0 вместе с самой низкой температурой, измеренной датчиками температуры при определении F_0 .

5.2.3 Стерилизация паром готового продукта, выполняемая при температуре ниже 115°C во время фазы выдержки, является исключительным случаем и должна быть научно обоснована и подтверждена дополнительными данными, указанными в таблице 1. Если при определении F_0 учитываются температуры ниже 110°C (во время стадий нагрева и охлаждения), это также должно быть обосновано. Информация о применении концепции F_0 при стерилизации паром водных растворов приведена в [5], см. также ТКП 433.

5.2.4 Предельная бионагрузка должна соответствовать возможностям процесса, который применяют для снижения бионагрузки перед стерилизацией (например, фильтрация). Для водных растворов фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, пределы бионагрузки, указанные в таблице 1, являются приемлемыми без дополнительного обоснования.

Другие установленные пределы и режимы испытаний для контроля бионагрузки должны быть обоснованы.

5.2.5 Процессы обработки паром с минимальным значением F_0 менее 8 мин могут подходить в качестве завершающей стадии после асептической обработки для составов, которые не выдерживают полный стандартный цикл финишной стерилизации. Такие процессы могут дополнительно гарантировать SAL стерильно отфильтрованных (или иным образом стерилизованных) нерасфасованных продуктов, которые наполнялись в асептических условиях.

Следует учитывать, что дополнительная постасептическая термообработка не должна компенсировать недостатки асептического производства. К асептической части процесса применимы те же требования, что и для готовой продукции, произведенной без дополнительной завершающей постасептической термообработки.

5.2.6 Для всех процессов стерилизации паром, параметры которых не соответствуют требованиям [3], в досье по качеству должны быть предоставлены следующие данные валидации (в таблице 1 обозначены кодом 7):

а) данные по изучению распределения тепла в загруженной камере и в загрузке (включая наиболее медленно нагревающиеся единицы загрузки). Резюме или подтверждение выполнения;

б) данные физических и биологических испытаний для подтверждения эффективности процесса стерилизации и $\text{SAL} \leq 10^{-6}$, по крайней мере, для трех стерилизационных прогонов, демонстрирующие:

- достижение в стерилизационной камере и загрузке заданных параметров цикла, включая время, температуру, давление и, если применимо, F_0 ;
- приемлемые колебания температуры между датчиками температуры в загрузке;
- приемлемую вариабельность F_0 в загрузке;
- соотношение между физическими и биологическими испытаниями.

При изучении распределения тепла в загруженной камере и в загрузке учитывают положения ТКП 511.

Для биологических испытаний следует использовать биологические индикаторы согласно [6], имеющие значение $D_{121} \geq 1,5$ мин.

В досье по качеству должен быть определен уровень гарантии стерильности (SAL), подробно описаны его расчеты и обоснование микробиологической базы. Предпочтительно рассчитывать SAL, исходя из максимальной бионагрузки на контейнер и значения D для биологического индикатора, используемого при валидации.

5.2.7 Для процессов стерилизации с использованием низкотемпературного пара или в случаях, когда для валидации используются биологические индикаторы с величиной $D_{121} < 1,5$ мин в досье по качеству должны быть предоставлены следующие дополнительные данные валидации (в таблице 1 обозначены кодом 8):

а) обоснование начальной точки стадии стерилизационной выдержки, т.е. температуры, при которой датчики температуры регистрируют F_0 от начала и до конца процесса;

б) биологические индикаторы с подходящей устойчивостью в реальном диапазоне температур следует включить в валидацию, чтобы продемонстрировать чувствительность к процессу [6].

Требуются более подробные данные валидации, чтобы убедиться, что предлагаемый процесс стерилизации подходит для низкотемпературных процессов и для процессов с использованием менее термостойчивых биологических индикаторов, поскольку:

– изменение эффекта инактивации микроорганизмов в зависимости от температуры процесса может не быть логарифмически линейным при более низких температурах стерилизации;

– уровень гарантии стерильности (SAL), продемонстрированный при валидации процесса стерилизации, зависит от термоустойчивости биологического индикатора, используемого при валидации. Когда при валидации процесса стерилизации используется биологический индикатор с более низким значением D, продемонстрированный SAL численно увеличивается, но не обеспечивает такой высокий запас прочности, как при использовании более термоустойчивого биологического индикатора.

При установлении SAL всегда следует использовать более высокие значения D, чем у нормальной биоагрузки при рутинном производстве.

5.3 Стерилизация сухим жаром

5.3.1 Для цикла стерилизации всегда следует указывать время и температуру, а также предел биоагрузки. Для стерилизации с использованием стандартных фармакопейных условий (минимум 160 °С, в течение минимум 2 ч), данные валидации цикла стерилизации представлять в досье по качеству не требуется.

5.3.2 Для циклов стерилизации с более низкими значениями времени и (или) температуры, чем стандартный фармакопейный режим сухожаровой стерилизации, должны быть предоставлены данные валидации, включающие физические и биологические испытания, чтобы продемонстрировать $SAL \leq 10^{-6}$. Для таких процессов стерилизации SAL следует рассчитывать, исходя из максимальной биоагрузки на первичную упаковку (контейнер) с продуктом.

5.3.3 Следует предоставить данные валидации, достаточные для того, чтобы продемонстрировать, что $SAL \leq 10^{-6}$ обеспечивается для всех контейнеров. Предоставленные данные должны включать как минимум:

а) результаты испытаний по изучению распределения тепла в загруженной камере и в загрузке (включая наиболее медленно нагревающиеся единицы загрузки). Резюме или подтверждение выполнения;

б) результаты физических и биологических испытаний, по крайней мере, для трех стерилизационных прогонов, демонстрирующие:

– что стерилизационная загрузка достигает заданных параметров цикла, включая время, температуру и летальность;

– приемлемые колебания температуры между датчиками температуры в загрузке;

– приемлемую изменчивость летальности в загрузке;

– соотношение между физической и биологической валидацией.

При проведении испытаний по изучению распределения тепла в загруженной камере и в загрузке учитывают положения ТКП 523.

Для биологических испытаний при валидации следует использовать подходящие термоустойчивые биологические индикаторы согласно [6].

5.3.4 Для готовых продуктов, предназначенных для парентерального введения, максимальный предел биоагрузки 100 КОЕ/100 г или 100 КОЕ/100 мл является приемлемым без дополнительного обоснования.

5.3.5 Для фармацевтических субстанций и готовых продуктов, не предназначенных для парентерального введения, максимальный предел общей биоагрузки, составляющий 10 КОЕ/г или 10 КОЕ/мл, является приемлемым без дополнительного обоснования.

5.3.6 Другие пределы и режимы испытаний для контроля биоагрузки на установленном уровне должны быть обоснованы. Обоснованный предел биоагрузки также должен быть установлен для пустых контейнеров.

5.3.7 Режим сухожаровой стерилизации при температуре выше 220 °С в течение подтвержденного времени часто используется как для стерилизации, так и для депирогенизации стеклянных и других термостойких упаковочных материалов, например, алюминиевых колпачков. В этом случае в качестве критерия приемлемости может использоваться демонстрация 3-кратного снижения количества термостойких эндотоксинов.

5.4 Радиационная стерилизация

Для радиационной стерилизации стандартная поглощенная доза составляет 25 кГр и более. Для достижения $SAL \leq 10^{-6}$ могут быть использованы другие дозы, если это обосновано и подтверждено.

Для обоснования могут быть использованы положения [3], [7], ГОСТ ISO 11137-1.

Руководство по установлению дозы ионизирующего излучения, отличной от 25 кГр, приведено в ГОСТ ISO 11137-2.

5.5 Газовая стерилизация

5.5.1 Основные положения

Как правило, стерилизация газом допустима только в том случае, если невозможен другой метод стерилизации. Газовая стерилизация обеспечивает стерилизацию поверхностей материалов, метод в основном используется для стерилизации упаковочных материалов и оборудования, поэтому в схеме принятия решений он был предложен только для контейнеров.

При использовании газовой стерилизации должно быть обеспечено достаточное проникновение к стерилизуемой поверхности газа и влаги, а также последующее его удаление способом, позволяющим эффективно снизить концентрацию газа и продуктов его взаимодействия до уровня, не вызывающего токсических эффектов при использовании готовой продукции.

Газовая стерилизация пористых составов, таких как сухие порошки, допускается только в случае, если ее использование научно обосновано и доказана невозможность применения других методов стерилизации. Для фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ перед газовой стерилизацией следует предусмотреть стадии стерилизующей фильтрации и кристаллизации в асептических условиях, чтобы минимизировать бионагрузку и удержание микроорганизмов внутри кристаллов. Должны быть представлены убедительные доказательства того, что стерилизуемый материал не подвержен сжатию, что является препятствием для проникновения газа и влаги во время стерилизации.

Должны быть предоставлены данные, содержащие описание устройств для подачи или генерации газа, концентрацию газа(ов), который будет использоваться, бионагрузку перед стерилизацией, время воздействия газа, температуру и относительную влажность до и во время каждого этапа цикла стерилизации и, если применимо, условия удаления остатков токсичных газов. Относительная влажность, создаваемая для предварительного кондиционирования и (или) кондиционирования стерилизуемого материала, должна обеспечиваться чистым паром. Эти условия должны контролироваться и регистрироваться в процессе стерилизации с обоснованными критериями приемлемости. Процесс должен быть разработан и утвержден в соответствии с [3], [6].

Должна быть предусмотрена оценка риска токсичности остаточных примесей и, где это применимо, стратегия их контроля. Для установления пределов высокотоксичных примесей могут применяться положения [8].

Результаты валидации процесса должны продемонстрировать $SAL \leq 10^{-6}$.

Эффективность процесса следует регулярно проверять для каждой серии, для подтверждения того, что все параметры процесса соответствуют установленным критериям приемлемости, включая подходящие биологические индикаторы и путем испытания стерильности.

Для газовой стерилизации выпуск по параметрам является неприемлемым.

5.5.2 Стерилизация оксидом этилена

Процессы стерилизации оксидом этилена должны быть разработаны и утверждены в соответствии с [3] и [6]. Руководство по разработке параметров цикла процесса стерилизации и его валидации приведено в ГОСТ ISO 11135.

Оксид этилена является очень токсичным газом. Стерилизация оксидом этилена обычно приемлема только в том случае, если нет других возможных методов стерилизации. При оценке риска следует учитывать известные остаточные генотоксичные примеси (например, оксид этилена и галогенированные этиленгидрины). Оценку рисков выполняют в соответствии с требованиями [8], за исключением случаев, когда соответствующий продукт не включен в область применения [8].

Для продуктов, не попадающих под действие [8], заявитель должен применять ограничения по содержанию токсичных примесей, принятые в соответствии с [8] или по таблице 2, в зависимости от того, что более подходит.

Для пустых контейнеров, предназначенных для наполнения водными продуктами (например, предварительно заполненные шприцы), необходимость в обосновании использования оксида этилена при стерилизации контейнера перед наполнением может быть исключена, поскольку кинетика разложения оксида этилена в водной среде достаточно продемонстрирована. При этом уровни токсичных остатков (оксида этилена и галогенированных этиленгидринов) в готовом продукте должны соответствовать требованиям [8] или предельным значениям, указанным в таблице 2.

Таблица 2 – Пределы для остатков токсичных газов при стерилизации оксидом этилена для случаев, не подпадающих под ограничения [8]

Материал	Оксид этилена	Этиленхлоргидрин (или любой другой галогенированный этиленгидрин)
Исходные материалы	1 мкг/г	50 мкг/г
Готовый продукт (при использовании для готового продукта)	1 мкг/г	50 мкг/г
Контейнер (на основе моделирования использования)	1 мкг/мл	50 мкг/мл

5.6 Стерилизующая фильтрация

Данные о фильтрах, используемых для стерилизующей фильтрации, требуемые для предоставления в досье по качеству, приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Данные, предоставляемые в досье по качеству, для фильтров, контактирующих с лекарственным препаратом или компонентами лекарственного препарата

Параметры	Фильтр		Комментарий
	нестерилизующий ¹⁾	стерилизующий ¹⁾	
Основная информация о фильтрах			
Тип материала, номинальный размер пор	x	x	
Номер фильтра	x	x	
Площадь фильтрации	–	x	
Испытание на целостность	–	x	Принцип метода, подробности проведения испытания, подходы, использованные в испытании, критерии приемлемости до и после фильтрации
Валидация фильтров			Используемый раствор
Потенциальная сорбция компонентов раствора на фильтр	x	x	Продукт
Совместимость фильтра и системы фильтрации с фильтруемым раствором	x	x	Продукт
Удерживающая способность фильтра	–	x	Продукт ²⁾
Пределы испытания на целостность	–	x	Продукт ³⁾
Экстрагируемые и извлекаемые из фильтра вещества	x	x	Продукт ⁴⁾
			Может быть использован обоснованный модельный раствор

¹⁾ Согласно требованиям, установленным в ТКП 030 (приложение 1).

²⁾ При валидации испытание удерживающей способности фильтра может сочетаться с проверкой на совместимость фильтра и системы фильтрации с фильтруемым раствором. Если раствор продукта отрицательно влияет на индикаторные организмы, его следует нейтрализовать перед добавлением тестовых микроорганизмов. Для проверки следует использовать подходящий тестовый микроорганизм, представляющий наихудший случай для фильтра.

Окончание таблицы 3

<p>³⁾ Если испытание проводится с использованием другого раствора, чем при обычном производстве (например, вода для инъекций), пределы должны быть установлены в этом растворе.</p> <p>⁴⁾ Данные об извлекаемых веществах предоставляются в случае, если данные об экстрагируемых веществах указывают на то, что токсичные компоненты могут попадать в фильтруемый раствор.</p>

Порядок подготовки и контроля фильтров для стерилизующей фильтрации приведен в ТКП 449.

Для стерилизующего фильтра номинальный размер пор 0,22 мкм или менее приемлем без дополнительного обоснования.

Целостность стерилизующего фильтра должна быть проверена после его сборки и стерилизации перед использованием, если специально не обосновано и подтверждено иное, и сразу после использования.

При обычном промышленном производстве испытание бионагрузки должно проводиться для нерасфасованного раствора непосредственно перед стерилизующей фильтрацией.

В большинстве случаев приемлемым является предел бионагрузки, не превышающий 10 КОЕ/100 мл. Если предварительный фильтр добавлен только в качестве меры предосторожности, а не потому, что нерасфасованный раствор имеет более высокую бионагрузку, данный предел применим также для предварительного фильтра и настоятельно рекомендуется с точки зрения GMP.

Бионагрузка перед предварительной фильтрацией, превышающая 10 КОЕ/100 мл, может считаться приемлемой, если это связано с исходным материалом, который, как известно, имеет естественное микробное загрязнение. В таких случаях следует продемонстрировать, что первый фильтр способен обеспечить бионагрузку не более 10 КОЕ/100 мл перед последней фильтрацией.

Объем пробы для испытания бионагрузки должен составлять 100 мл, чтобы убедиться в чувствительности метода. Использование других объемов при проведении испытаний для контроля бионагрузки должно быть обосновано.

Максимальное время между началом приготовления нерасфасованного раствора и стерилизующей фильтрацией должно быть определено, минимизировано и подтверждено соответствующими данными. Время фильтрации, превышающее 24 ч, должно быть обосновано.

Если стерильный фильтрованный нерасфасованный раствор не разливается в контейнеры для конечного продукта в течение 24 ч, стерилизующую фильтрацию следует повторить непосредственно перед наполнением, если не обосновано иное. Дополнительное испытание бионагрузки должно быть выполнено перед любым дальнейшим этапом уменьшения бионагрузки после времени выдержки. Время выдержки должно быть адекватно обосновано.

5.7 Асептическое производство

Асептическое производство не является процессом стерилизации, но включает использование технологий для обработки стерильных компонентов, предусматривающих предотвращение попадания микробиологических загрязнений. Для обеспечения поддержания чистоты асептического процесса могут быть использованы изоляторы, системы ограниченного доступа (RABS), чистые зоны с односторонним потоком фильтрованного воздуха и другие системы защиты.

Для производства в асептических условиях должно быть определено и подтверждено соответствующими данными время выдержки перед розливом и время наполнения. Время должно быть сведено к минимуму. Период времени выдержки и наполнения, превышающий 24 ч, должен быть детально обоснован и подтвержден оценкой риска. Предлагаемый период времени выдержки и наполнения должен быть подтвержден и результатами моделирования асептического процесса. Актуальные результаты моделирования асептического процесса требуются согласно GMP и не нуждаются в представлении, но при определенных обстоятельствах могут быть запрошены компетентным уполномоченным органом, поскольку важны для обоснования предлагаемого времени выдержки и наполнения.

Для фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и готовой продукции в асептическом производстве следует использовать стерильные контейнеры.

Если используется технология выдувания-наполнения-герметизации, необходимо предоставить данные валидации, подтверждающие, что изготовленная упаковка (контейнер) является стерильной. Валидация с использованием подходящего термоустойчивого биологического индикатора должна продемонстрировать $SAL \leq 10^{-6}$ для поверхности контейнера. Следует контролировать бионагрузку материала (материалов), используемого в технологии выдувания-наполнения-герметизации при изготовлении контейнера. Предел бионагрузки должен быть обоснован в отношении летальности утвержденного процесса выдувания-наполнения-герметизации. Предел бионагрузки должен также

включать запас в качестве меры предосторожности для учета любой возможной бионагрузки, связанной с материалом.

Большинство высокотехнологичных лекарственных препаратов (ATMPs) нельзя подвергать финишной стерилизации. В таких случаях производственный процесс должен проводиться в асептических условиях. Более подробно информация об асептическом производстве ATMPs приведена в [4].

6 Надлежащая производственная практика для стерильных фармацевтических субстанций, стерильных вспомогательных веществ и стерильных контейнеров

6.1 Фармацевтические субстанции

Основные требования GMP для активных фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов (см. ТКП 030, часть II), применяются к производству стерильных фармацевтических субстанций до момента, непосредственно предшествующего стерилизации фармацевтических субстанций. Стерилизация и последующая обработка стерильных фармацевтических субстанций в асептических условиях должны выполняться в соответствии с принципами и руководящими указаниями GMP, изложенными в приложении 1 к ТКП 030.

Стерилизация и асептическая обработка фармацевтических субстанций считаются этапом производства лекарственного препарата. Это означает, что для любого производителя фармацевтической субстанции, который выполняет ее стерилизацию и последующую обработку в асептических условиях, необходимо предоставить сертификат GMP действующего производства, выданный уполномоченным органом. Те же требования применимы к стерильным фармацевтическим субстанциям, имеющим сертификат соответствия, выданный Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM), или мастер-файл активной субстанции (ASMF).

6.2 Вспомогательные вещества

Все участки стерилизации вспомогательных веществ должны быть приведены в досье по качеству с указанием названий и адресов.

Для вспомогательных веществ, которые должны быть стерильными (т.е. тех, которые впоследствии используются в асептическом производственном процессе), площадка, где происходит стерилизация вспомогательных веществ, может не инспектироваться и, следовательно, может не иметь сертификата GMP в отношении этой деятельности. Тем не менее, стерилизация вспомогательного вещества является критическим процессом, а стерильность вспомогательного вещества является критическим показателем качества для обеспечения стерильности готового продукта. При отсутствии сертификата GMP производителю готовой продукции необходимо представить отчет, подтверждающий выполнение оценки производителей всех стерильных вспомогательных веществ в отношении их системы качества, связанной со стерилизацией вспомогательного вещества. В отношении лекарственных препаратов для медицинского применения, эта оценка должна проводиться в соответствии с [9] с учетом требований приложения 1 ТКП 030.

6.3 Контейнеры

Для контейнеров, которые должны быть стерильными (т.е. тех, которые впоследствии используются в асептическом производственном процессе), площадка, где происходит стерилизация контейнеров, возможно, может не инспектироваться уполномоченным органом и, следовательно, может не иметь сертификата GMP в отношении этой деятельности.

Примечание - Площадки, расположенные в ЕС, которые выполняют стерилизацию только первичных контейнеров, не обязаны иметь лицензию на производство/импорт (Manufacturer's/Importer's Authorisation (MIA)). Площадки, расположенные в ЕС, которые проводят стерилизацию лекарственных препаратов, обязаны иметь лицензию на производство/импорт в отношении этой деятельности.

При отсутствии сертификата GMP для обеспечения приемлемого уровня гарантии стерильности пустого контейнера будет считаться достаточным наличие данных, которые подтверждают проведение валидации стерилизации контейнеров в соответствии со следующими стандартами: [10] – [13], ГОСТ ISO 11135, ГОСТ ISO 11137-1, ГОСТ ISO 11137-2.

Производитель лекарственного препарата несет ответственность за обеспечение качества, в том числе обеспечение стерильности используемого контейнера. Производственные площадки, в том числе те, которые осуществляют деятельность по стерилизации по аутсорсингу, должны иметь доступ

к необходимой информации, чтобы продемонстрировать текущий квалификационный статус поставщиков услуг по стерилизации.

Уполномоченным органом, исходя из риска, также может быть принято решение о проведении собственных инспекций на площадках, где осуществляется такая деятельность по стерилизации.

Относительно стерилизации компонентов контейнера в досье по качеству должны быть включены следующие данные:

- а) метод стерилизации и описание цикла стерилизации;
- б) результаты валидации цикла стерилизации, если условия цикла стерилизации не являются стандартными фармакопейными условиями;
- в) название и адрес площадки стерилизации и, если возможно, подробные сведения о сертификации по GMP.

7 Выбор метода стерилизации

По возможности следует выбирать процесс, при котором готовый продукт стерилизуется в окончательном контейнере [3]. Соответственно фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества и контейнеры до их стерилизации должны быть упакованы, когда это возможно.

Когда финишная термическая стерилизация невозможна, может быть рассмотрено применение альтернативного метода, включающего стерилизующую фильтрацию и (или) производство в асептических условиях с последующей термообработкой. Признано, что процессы финишной стерилизации с использованием условий, отличных от стандартных фармакопейных режимов, способны обеспечивать подходящий уровень гарантии стерильности (SAL) и такие альтернативные процессы могут быть приемлемыми, если они правильно разработаны, валидированы и контролируются.

Если процесс стерилизации с использованием условий, отличных от стандартных фармакопейных (пар, сухой жар, ионизирующее излучение, газовая стерилизация и стерилизующая фильтрация) предназначен для стерилизации фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, первичных упаковок (контейнеров) или готового продукта, заявитель может рассмотреть положения данного раздела относительно приемлемости метода и необходимой документации.

Оценка возможности применения финишной стерилизации предполагает значительную доказательную работу со стороны производителя. Если даже в наименее стрессовых условиях финишной стерилизации установлена значительная деградация активного вещества или другого компонента готового продукта, превышение предельного содержания примесей в течение срока годности, то исследования, предпринятые для разработки состава и выбора контейнера, способных выдержать финишную стерилизацию, должны быть представлены в разделе 3.2.P.2 «Фармацевтическая разработка» досье по качеству. Такие исследования могут включать выбор оптимального pH, выбор вспомогательных веществ (качественных и количественных характеристик), выбор контейнера, оптимизацию метода стерилизации и условий производства.

Для лекарственных препаратов, содержащих высокочувствительные фармацевтические субстанции (например, белки или другие термолабильные биологические вещества), для которых известно, что их финишная стерилизация невозможна, обоснование для выбора асептической обработки не требуется.

Принципы выбора процесса стерилизации для готового продукта и контейнеров представлены в виде схем принятия решений в разделе 8 настоящего технического кодекса. Схемы принятия решений применимы для выбора процесса стерилизации фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

Для готовых продуктов, для которых финишная стерилизация невозможна и предлагается производство в асептических условиях, схемы принятия решений должны применяться к отдельным компонентам или смесям компонентов в составе. Влияние на срок годности или условия хранения, вызванное процессом финишной стерилизации, само по себе не является причиной для исключения финишной стерилизации, если только изменение условий хранения или срока годности не приводит к значительным проблемам для потребителя.

Исключение финишной стерилизации, основанное только на увеличении количества продуктов разложения выше пороговых значений, приведенных в [14], [15] для фармацевтических субстанций, в [16], [17] для готовых продуктов или пределов для примесей согласно [8] и таблицы 3 настоящего технического кодекса, без дополнительного обоснования не допускается. Если примеси являются метаболитами или образуются на уже квалифицированных уровнях, финишная стерилизация все же считается возможной. Однако если уровень образования продуктов разложения не соответствуют

заданным значениям, можно выбрать стерилизующую фильтрацию и производство в асептических условиях. Применительно к лекарственным препаратам примеси, превышающие порог идентификации, должны быть указаны в спецификации готового продукта.

Следует соблюдать баланс между риском, вызываемым деградацией, и риском, присущим асептическому процессу производства, принимая также во внимание токсикологию (режим дозирования) готового продукта и природу продуктов разложения. Результаты поиска условий финишной стерилизации, обеспечивающих получение приемлемых уровней примесей, основанные на механизмах деградации активной субстанции и фактической бионагрузке, должны быть приведены в досье по качеству.

В некоторых случаях может допускаться производство в асептических условиях, даже если для состава возможно проведение финишной стерилизации. Принятый подход должен быть четко задокументирован, объяснен и научно обоснован. Это может быть оправдано в следующих случаях:

а) преимущества для пациента, обеспечиваемые контейнером, который нельзя подвергать финишной термической стерилизации, например:

- контейнеры для глазных капель, позволяющие вводить отдельные капли в глаза;
- контейнеры, позволяющие использовать непарентеральные многодозовые лекарственные препараты, не содержащие консервантов;
- удобство применения;
- повышение безопасности при обращении с токсичными продуктами, например, пластмассовые флаконы вместо стеклянных для цитотоксических лекарственных препаратов.

Примечание – Выбор термолabileного контейнера сам по себе не может являться единственной причиной для неприменения процесса финишной стерилизации и отсутствия материалов по исследованию альтернативных подходов к стерилизации. Таким образом, в материалы разработки, предоставляемые в досье по качеству, следует включить результаты выбора контейнера для финишной стерилизации.

б) обеспечение максимального срока хранения радиофармацевтических лекарственных препаратов со сроком хранения менее одной недели.

Для обоснования приемлемости производства в асептических условиях может быть использовано следующее:

- в) доказательства того, что предлагаемый контейнер с расширенными преимуществами для пользователя соответствует своему назначению;
- г) стабильность фармацевтической субстанции, механизм(ы) разложения и токсичность примесей, образующихся в процессе стерилизации;
- д) объем вводимой дозы.

Обоснование выбора стерилизации или производства в асептических условиях должно включать тщательную оценку соотношения польза-риск и демонстрацию всех предпринятых усилий по разработке.

Для высокотехнологичных лекарственных препаратов (ATMPs), когда готовый продукт не может быть стерилизован, первостепенное значение имеет микробиологическая чистота всех компонентов, технологического оборудования и применяемой асептической технологии ведения процесса.

Для лекарственных препаратов, которые нельзя стерилизовать, таких как лекарственные препараты на основе клеток, должна быть предоставлена подробная оценка риска в отношении микробиологической контаминации. Подходы по проведению оценки риска содержатся в [18].

8 Схемы принятия решений

Схемы принятия решений, приведенные на рисунках 1 и 2, предназначены для помощи в выборе оптимального метода стерилизации с учетом различных вопросов, которые необходимо при этом рассмотреть. При движении по схеме принятия решений сверху вниз методы обычно демонстрируют снижающуюся уверенность в стерильности, поэтому обычно следует выбирать первый вариант.

Примечание – Несмотря на то, что термическая стерилизация и радиационная стерилизация обеспечивают одинаковую гарантию стерильности, термическая стерилизация обладает меньшим риском и легче контролируется, чем радиационная стерилизация (например, из-за наличия радиолизных примесей). По этой причине термическая стерилизация имеет приоритет над радиационной стерилизацией.

Схемы принятия решений разработаны в первую очередь для готовой продукции, содержащей химические фармацевтические субстанции, но могут применяться и к другим типам продуктов (включая фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества).

Соответствующая информация для пустых контейнеров представлена на рисунке 3.

Для биологических продуктов может быть уместен альтернативный подход.



Рисунок 1 – Схема принятия решений для продуктов на водной основе

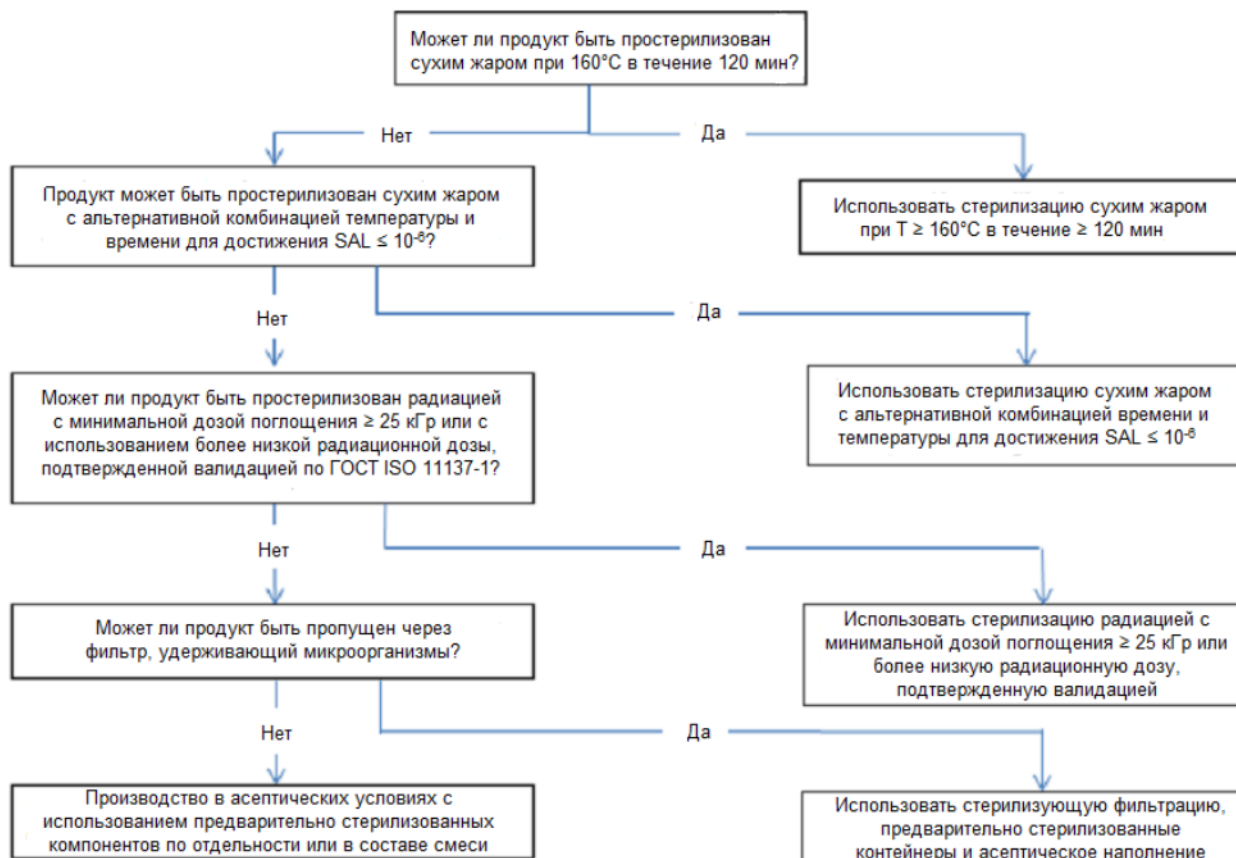


Рисунок 2 – Схема принятия решений для сухих порошковых продуктов, неводных жидкостей или мягких продуктов

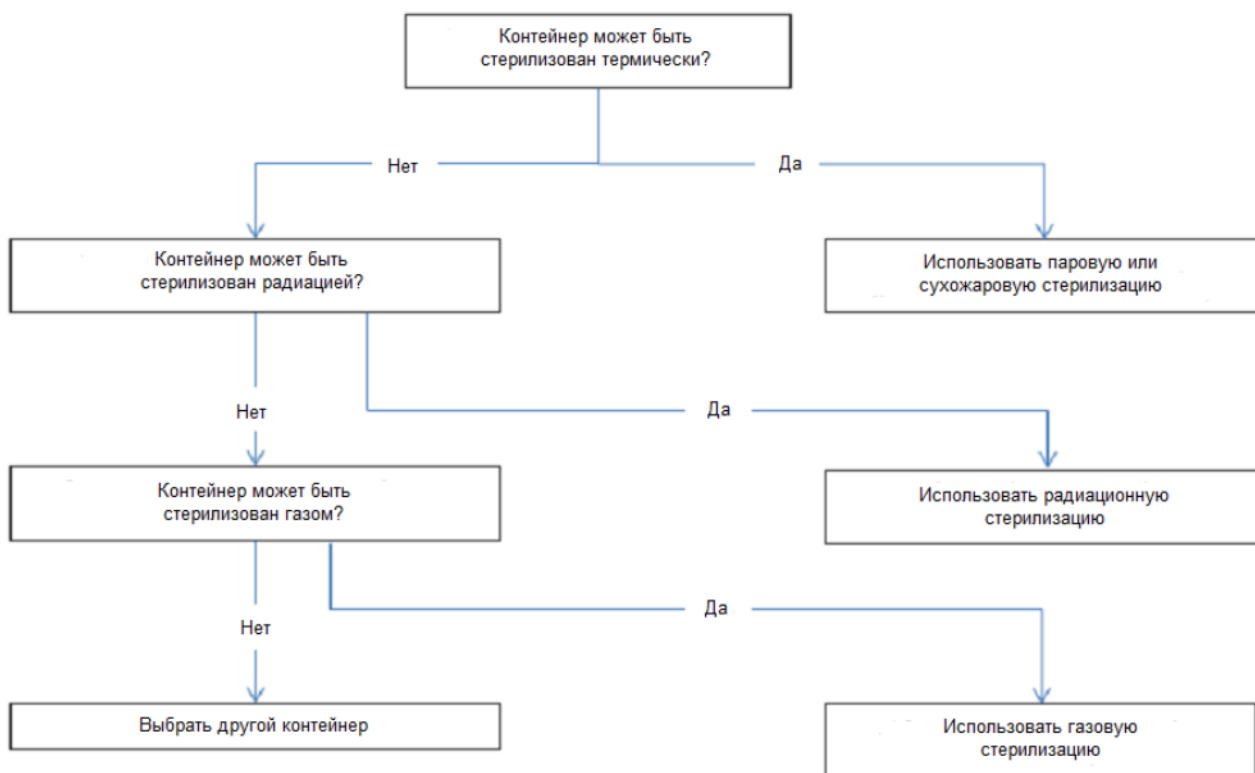


Рисунок 3 – Схема принятия решений для пустых контейнеров

Библиография

- [1] EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015, 6 March 2019 Guideline on sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container.
(Руководство по стерилизации лекарственных средств, активных субстанций, вспомогательных веществ и первичных упаковок)
- [2] Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Приложение № 4 «Требования к формату и расположению документов регистрационного досье лекарственного препарата в формате общего технического документа (ОТД)». Утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №78
- [3] 5.1.1 Методы приготовления стерильных продуктов. ГФ.РБ II. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств, Молодечно, 2012
- [4] C(2017) 7694 final Brussels, 22.11.2017 Guidelines of 22.11.2017 Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products
(Руководство от 22.11.2017 г. по надлежащей производственной практике» для лекарственных средств, используемых в современной терапии)
- [5] 5.1.5 Применение F₀ концепции при стерилизации паром водных растворов. ГФ.РБ II. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств, Молодечно, 2012
- [6] 5.1.2 Биологические индикаторы стерилизации. ГФ.РБ II. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств, Молодечно, 2012
- [7] 3AQ4A, July 1992 Note for Guidance «The use of Ionisation Radiation in the Manufacture of Medicinal products»
Примечание к руководству «Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств»
- [8] Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска. Утверждено Рекомендацией коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 г. №23
- [9] 2015/C 95/02 - EUR-Lex Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use
(Руководство от 19 марта 2015 г. по формализованной оценке риска при установлении надлежащей производственной практики для вспомогательных веществ лекарственных препаратов для медицинского применения)
- [10] ГОСТ Р ИСО 20857-2016 Стерилизация медицинской продукции. Горячий воздух. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
- [11] ГОСТ Р ИСО 17665-1-2016 Стерилизация медицинской продукции. Влажное тепло. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
- [12] ГОСТ Р 56893-2016/ISO/TS 17665-2:2009 Стерилизация медицинской продукции. Влажное

тепло. Часть 2. Руководство по применению ИСО 17665-1

- [13] ГОСТ Р ИСО 11137-3-2008 Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 3. Руководство по вопросам дозиметрии
- [14] CPMP/ICH/2737/99 ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances
(Примеси в новых лекарственных субстанциях)
- [15] CVMP/VICH/837/99 Rev.1 VICH GL10 Impurities in new veterinary drug substances
(Примеси в новых ветеринарных субстанциях)
- [16] CPMP/ICH/2738/99 ICH Q3B (R2) Impurities in New Drug Products
(Примеси в новых лекарственных продуктах)
- [17] EMEA/CVMP/VICH/838/99 Rev.1 VICH GL11 Guideline on impurities in new veterinary medicinal products
(Руководство по примесям в новых ветеринарных препаратах)
- [18] EMA/CAT/CPWP/686637/2011 Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products. Committee for Advanced Therapies (CAT), 11 February 2013

Руководство по подходу, основанному на оценке риска согласно приложению I, часть IV Директивы 2001/83 / ЕС, применимой к лекарственным препаратам для современной терапии)