

ИММУНОТЕХНОЛОГИИ

ПОДХОДЫ И СПОСОБЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

ЗЕЛИНСКАЯ ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА

директор по обеспечению качества

т: +7 915 335-96-93

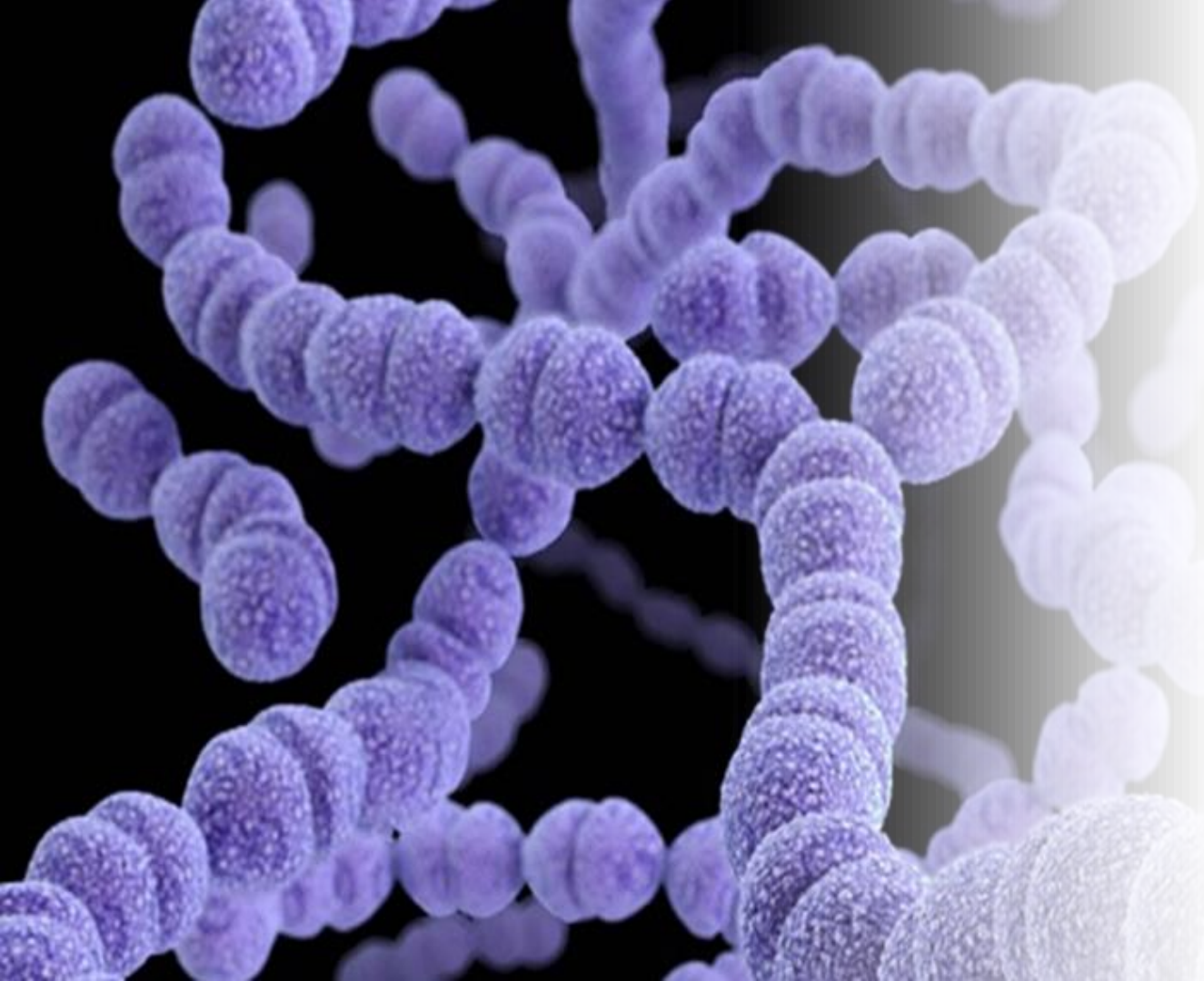
е: elena.zelinskaya@immunotech.pro



**В 1 мл речной воды -
несколько миллионов
м/о.**

*(Борисов
«Медицинская
микробиология,
вирусология,
иммунология» 2005)*

Л.Б.



Приложение 1 ЕАЭС

Результаты
мониторинга
следует учитывать
при проведении
обзора записей
производства серии
(досье на серию)
для выдачи
разрешения на
выпуск готовой
продукции.



КонсультантПлюс

Рекомендация Коллегии Евразийской
экономической комиссии от 01.03.2021 N 6
"О Руководстве по асептическим процессам в
фармацевтическом производстве"

Документ предоставлен [КонсультантПлюс](#)

www.consultant.ru

Дата сохранения: 15.05.2021

Активный отбор проб воздуха



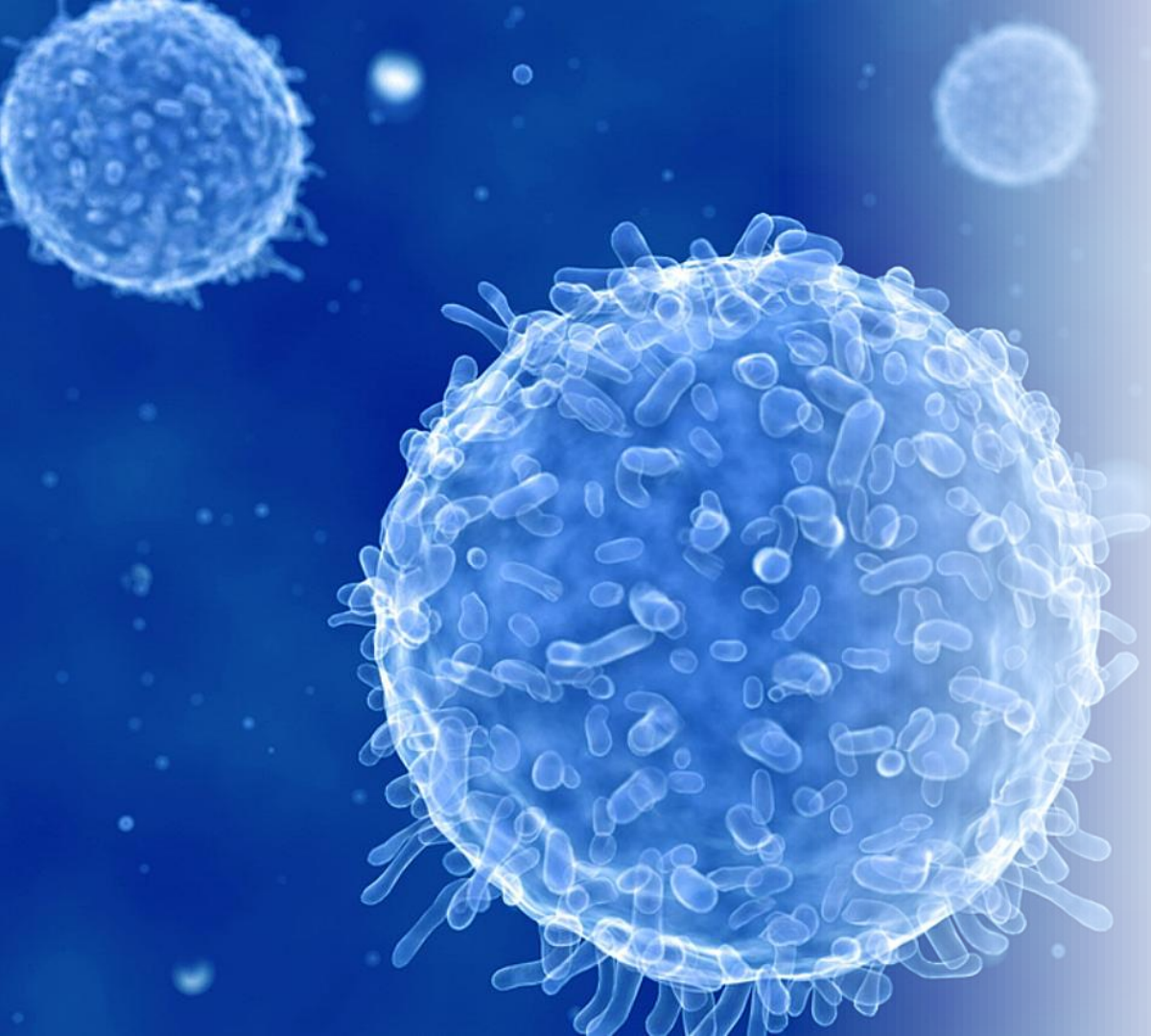
Следует оценить пригодность пробоотборника воздуха для использования в асептической производственной среде, основываясь на эффективности отбора проб пробоотборником, пригодность пробоотборника для очистки и стерилизации, а также удостовериться, что работающее устройство для отбора проб не изменяет параметры воздушного потока, обеспечивающего чистоту данного помещения.



Персонал, подготовленный и аттестованный для работы в зоне асептического процесса, проходит микробиологический контроль по соответствующей программе микробиологического мониторинга, которая включает в себя отбор проб с одежды и перчаток.



Эффективность подготовки персонала следует подтвердить с помощью микробиологических испытаний проб, отобранных с одежды и перчаток после того, как персонал выполнит процедуру переодевания. Результаты проверки умения переодеваться доводятся до сведения персонала.



Микробиологический мониторинг персонала

Отбор проб с поверхности перчаток и с других участков одежды выполняется для **каждого оператора** сразу после выполнения им критических технологических операций для **каждой произведенной серии продукта.**



Практика дезинфекции перчаток непосредственно перед отбором проб **неприемлема**, поскольку это может препятствовать росту микроорганизмов, присутствовавших во время асептических манипуляций, и не позволяет своевременно их обнаружить.



Программа контроля окружающей производственной среды должна охватывать все производственные **смены** и включать в себя:

контроль воздуха, поверхностей **пола**, стен и оборудования, в том числе критических поверхностей, контактирующих с продуктом и (или) первичными упаковочными материалами.

В оформленные в письменном виде процедуры следует включить список участков и объектов для отбора проб. **Время отбора проб, частоту и расположение точек отбора** следует **детально обосновать** с учетом специфики выполняемых операций.



Для каждого объекта мониторинга микробной контаминации в асептическом процессе устанавливаются **уровни тревоги и уровни действия.**

Уровни тревоги и уровни действия устанавливаются **для всех точек** отбора проб в зоне асептического процесса.

Таблица 4

КЛАСС	РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПРЕДЕЛЫ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ*			
	в воздухе, КОЕ/м ³	седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ/24 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.



Численные значения пределов уровней тревоги и уровней действия устанавливают **на основе нормативов** (по аэрозольным частицам и микроорганизмам) для класса чистоты помещения (зоны) и с **учетом результатов, полученных при квалификации помещений и текущем контроле**, используя статистические подходы к обработке этих результатов.

ПРИМЕР трендов по частоте обнаружения контаминации

1. Частота обнаружения контаминации (CRR*)
2. Только для асептических производств
3. Рекомендации USP 1116 для ISO 5 (воздух):
 $CRR^* < 1\%$

Величина CRR* в ISO 5 за 2018 год				
	I кв	II кв	III кв	IV кв
Общее количество проб	410	390	570	201
Количество проб с ненулевым значением	2	2	3	1
CRR*	0,49%	0,51%	0,53%	0,50%

* Частота обнаружения контаминации

(*Contamination Recovery Rate, CRR*)

Татьяна Ципилева

Пример объединения групп данных по виду микроорганизмов



Закключение: зафиксирована тенденция к увеличению
обсемененности грибами/плесенью в весенний период

Татьяна Ципилева



Применяемые в асептическом процессе дезинфицирующие средства должны обладать **бактерицидным, фунгицидным и вирулицидным** действием в отношении микроорганизмов и вирусов. Вещества, обладающие только бактериостатическим действием (задерживающие рост бактерий) для этих целей непригодны.

В асептическом процессе следует использовать только **протестированные и прошедшие валидацию** моющие и дезинфицирующие средства.

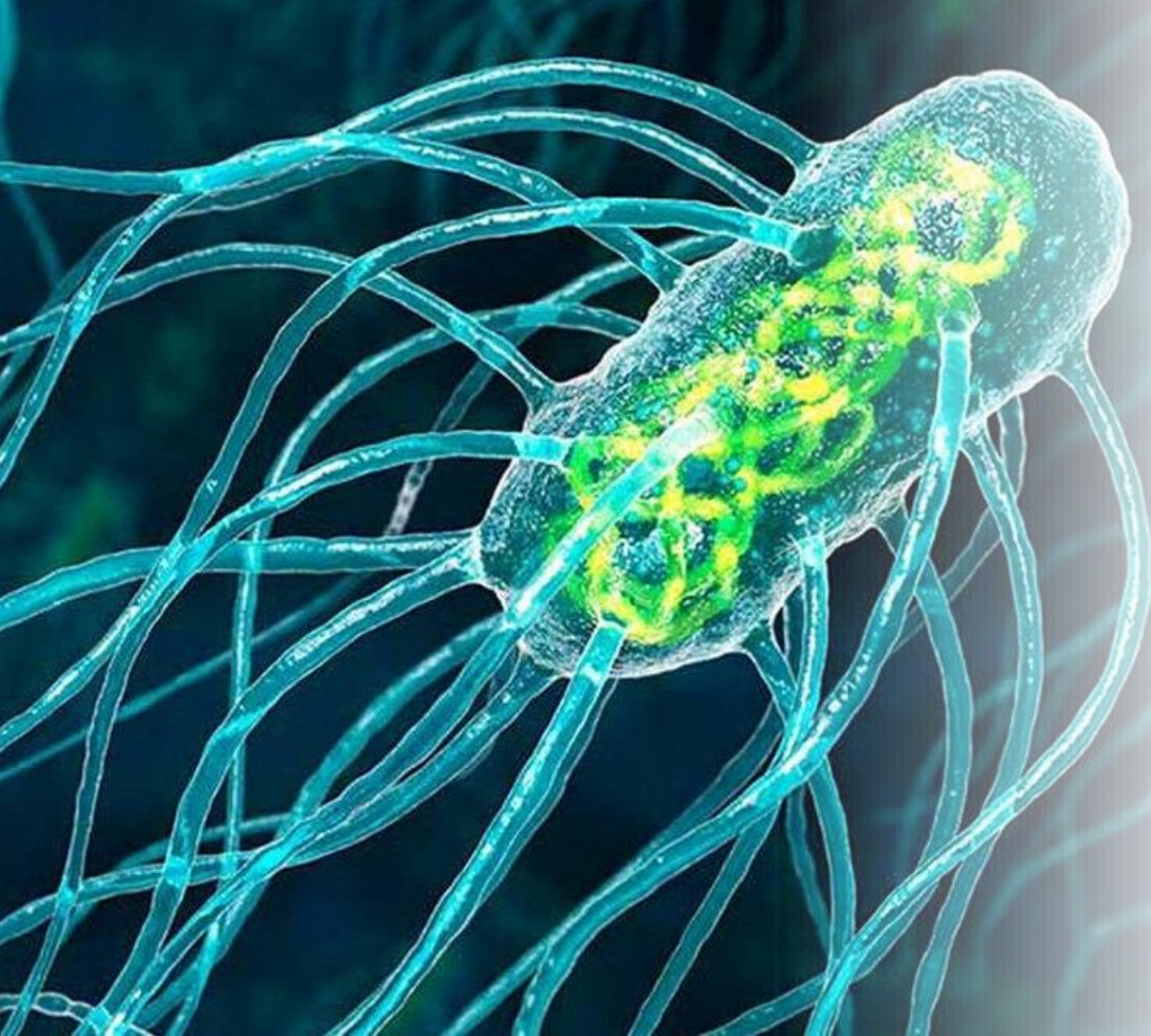
МИКРОЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО	Бактерии	Грибы	Мико- бактерии	Вирусы				Споры	Летучесть
				Оболочечные		Безоболочечные			
				Большое содержание липидов	Малое содержание липидов	Частично липофильные	Гидро- фильные		
Производные галогенов • Гипохлорит натрия • Йод									Летучий Летучий
Производные фенолов • Фенилфенол, Триклозан									Мало летучий
Альдегиды • Формальдегид • Глиоксаль • Глутаровый альдегид									Летучий Мало летучий Летучий
Спирты • Этиловый, Пропиловый									Летучий
На основе активного кислорода • Перборат натрия +TAED • Надкислоты									Не летучий Летучий
Амины									Летучий
Глюкопротамин									Не летучий
ЧАС • Бензалконий хлорид, Октенидин									Не летучий
Производные гуанидина • Хлоргексидин, Полигексаметиленгуанидин									Не летучий



В течение всего периода использования дезинфицирующие средства должны сохранять микробицидную активность по отношению к обычной микрофлоре и быть эффективными против **спорообразующих микроорганизмов**.

Срок годности приготовленных рабочих растворов дезинфицирующих средств подлежит валидации.



Эффективность моющих и дез. средств и применяемых методов очистки и дезинфекции определять по их способности к удалению потенциальных контаминантов с поверхностей.

Оценка эффективности очистки и дезинфекции является составной частью общей программы контроля показателей окружающей производственной среды.



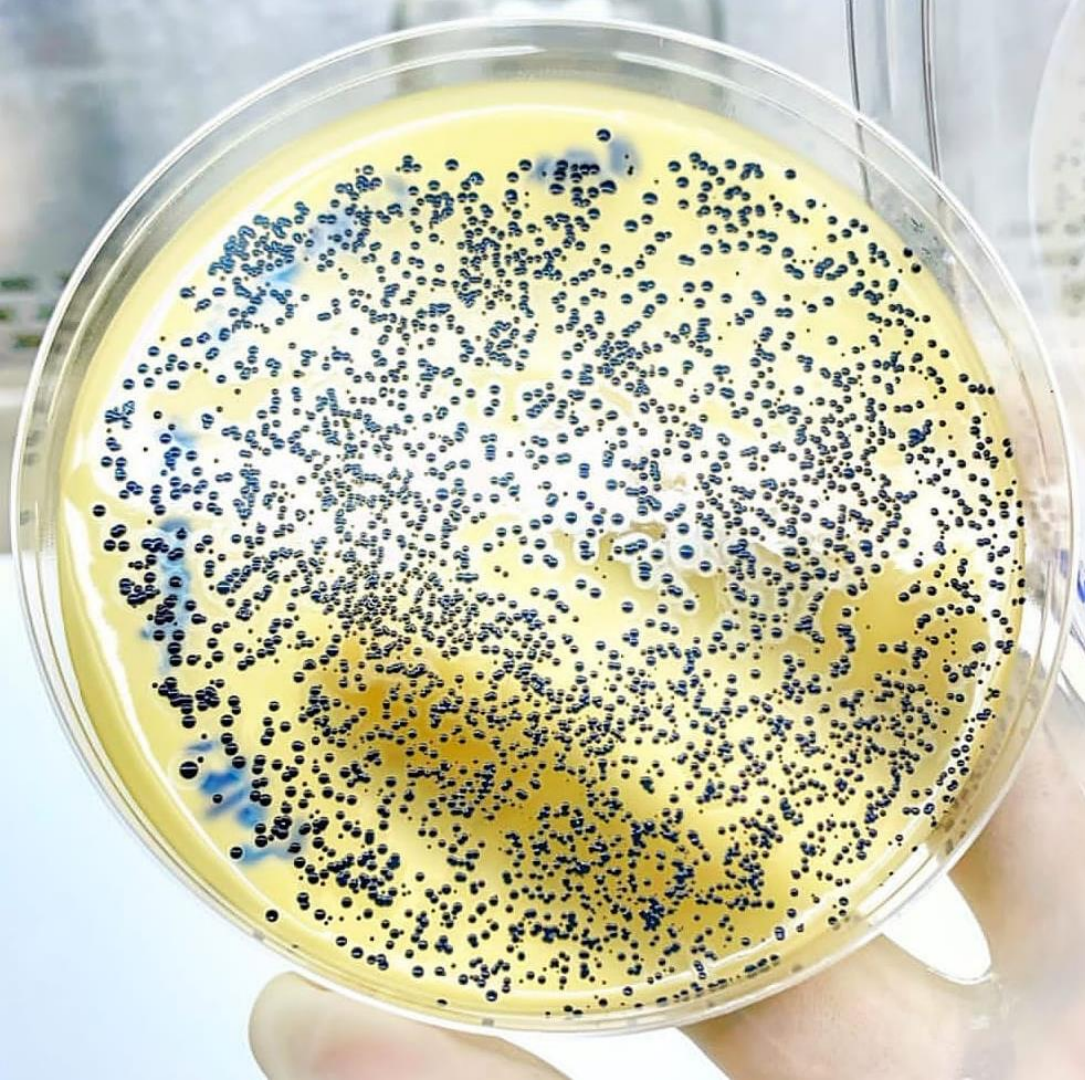
Микробиологический контроль окружающей производственной среды включает в себя **идентификацию** микрофлоры и **выделение изолятов** из окружающей производственной среды.



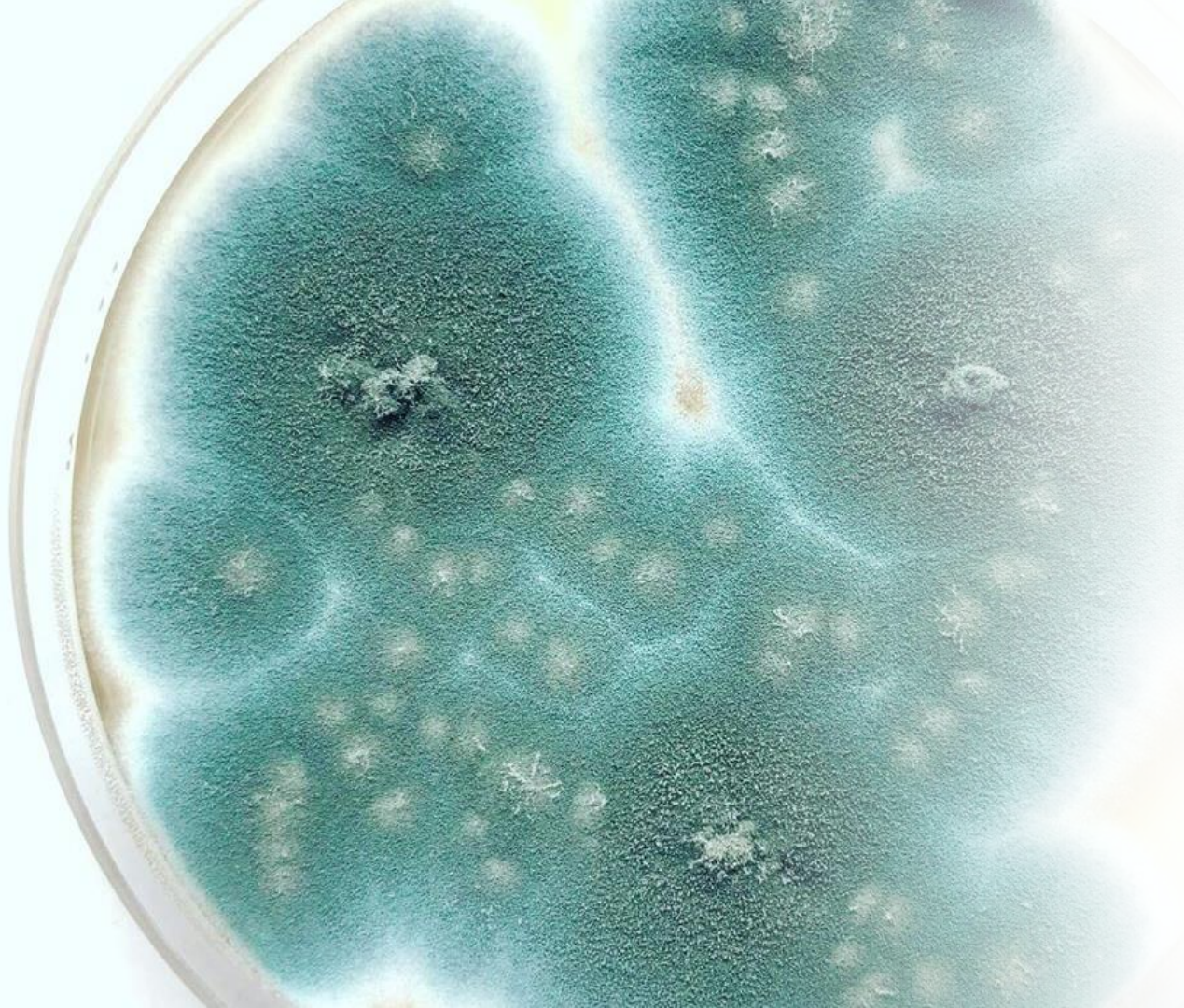
Следует обосновать параметры отбора воздуха (скорость или объемный расход) и продолжительность отбора пробы воздуха (или объем отобранной пробы воздуха).

Объем отбираемой пробы должен быть достаточно большим, чтобы обеспечить достоверность полученных данных при низком содержании микроорганизмов, но в то же время в отобранной пробе после инкубирования плотность микроорганизмов должна быть такой, чтобы были различимы отдельные колонии.

Длительность отбора пробы не должна приводить к изменениям (дегидратации) питательной среды.



Разные приборы для отбора проб различаются между собой, производитель проводит оценку общей пригодности устройства для мониторинга содержания микроорганизмов в воздухе до его ввода в эксплуатацию.



Контроль содержания микроорганизмов в воздухе следует осуществлять в соответствии с предварительно разработанным планом отбора проб.

Количество и местонахождение контрольных точек устанавливают в зависимости от площади производственного помещения и характера технологических операций, которые в нем выполняются.

Ошибки при организации МЛБ мониторинга

Не стерильные чашки Петри (не для класса чистоты А)

Держат длительное время и среда высыхает

Отбор проб производиться не из критических точек

Документально не обосновано периодичность отбора проб

Отсутствует методика отбора проб

Персонал не обучен методике отбора проб

Не оформлена работы со сторонней лабораторией как аутсорсинг (аудит, соглашение по качеству)

Транспортировка чашек Петри в несоответствующих условиях

Проводится только метод седиментации

Не отслеживаются тренды

Отсутствует очистка и стерилизация оборудования для аспирационного метода.

Л.Б. Борисов

МЕДИЦИНСКАЯ
МИКРОБИОЛОГИЯ,
ВИРУСОЛОГИЯ,
ИММУНОЛОГИЯ



Медицинское информационное
агентство

Second Edition

Microbial Limit
and
Bioburden Tests

Validation Approaches and
Global Requirements

Lucia Clontz

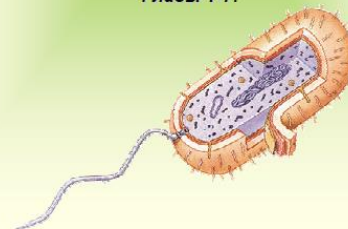


CRC Press
Taylor & Francis Group

В.В. Лысак

МИКРОБИОЛОГИЯ

Допечатное электронное ознакомительное
издание.
Главы 1-7.



- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 01.03.2021 N 6 "О Руководстве по асептическим процессам в фармацевтическом производстве»;
- Правила Надлежащей Производственной Практики Евразийского Экономического Союза Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77;
- ГОСТ ИСО 14698-1-2005 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биозагрязнений»;
- ГОСТ Р ИСО 13408-4-2011 «Асептическое производство медицинской продукции. Очистка на месте»;
- ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1»;
- ГОСТ Р ИСО 8573-7-2005 «Сжатый воздух. Часть 7. Метод контроля загрязнения жизнеспособными микроорганизмами»;
- МУК 4.2.734-99 «Методические указания. Методы контроля. Микробиологический мониторинг производственной среды»;
- МУ 64-09-001-2002 «Производство лекарственных средств. Персонал фармацевтических предприятий. Основные положения»;
- МУ 64-04-002-2002 «Методические указания. Производство лекарственных средств. Документация»;
- МУ 42-51-4-93, МУ 42-51-9-93, МУ 42-51-14-93, МУ 42-51-15-93 «Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства. Методические указания».

- ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness 1999/Published
- ISO 14644-2 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1 2000/Published
- ISO 14644-3 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 3: Test methods 2005/Published
- ISO 14644-4 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 4: Design, construction, and start-up 2001/Published
- ISO 14644-5 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 5: Operations 2004/Published
- ISO 14644-6 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 6: Vocabulary 2007/Published
- ISO 14644-7 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators, and minienvironments) 2004/Published
- ISO 14644-8 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 8: Classification of airborne molecular contamination 2006/Published
- ISO 14644-9 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 9: Classification of surface particle cleanliness Under development. (status date: May2008)
- ISO 14698-1 Cleanrooms and associated controlled environments—Biocontamination control—Part 1: General principles and methods 2003/Published
- ISO 14698-2 Cleanrooms and associated controlled environments—Biocontamination control—Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data 2003/Published
- ISO 14698-3 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 3: Measurement of the efficiency of processes of cleaning 2003/Published



Thank you!
Elena Zelinskaya

