



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

КОЛЛЕГИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕКОМЕНДАЦИЯ от 1 марта 2021 г. N 6

О РУКОВОДСТВЕ ПО АСЕПТИЧЕСКИМ ПРОЦЕССАМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со [статьей 30](#) Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, [пунктом 3 статьи 3](#) Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года,

в целях установления единых подходов к асептическим процессам в фармацевтическом производстве и подтверждению соответствия такого производства требованиям [Правил](#) надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77,

рекомендует государствам - членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при организации асептических процессов в фармацевтическом производстве применять Руководство согласно [приложению](#).

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии
М.МЯСНИКОВИЧ

Приложение
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 1 марта 2021 г. N 6

РУКОВОДСТВО ПО АСЕПТИЧЕСКИМ ПРОЦЕССАМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит указания по организации асептических процессов в фармацевтическом производстве. Настоящее Руководство предназначено для применения в фармацевтическом производстве в целях обеспечения соответствия производства [Правилам](#) надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77 (далее - Правила

надлежащей производственной практики).

2. В настоящем Руководстве в дополнение к [Правилам](#) надлежащей производственной практики для производства стерильных лекарственных средств более подробно рассматриваются выполняемые в асептических условиях такие технологические и вспомогательные процессы как:

фильтрация;

розлив;

лиофилизация;

использование изоляторов;

процесс "выдувание - наполнение - герметизация";

очистка на месте и стерилизация на месте;

вопросы валидации асептических процессов в производстве лекарственных препаратов путем использования метода моделирования асептического процесса на валидируемой производственной линии.

3. При асептическом процессе в производстве лекарственное средство и первичная упаковка (контейнер и компоненты укупорки) подвергаются стерилизации по отдельности, а затем собираются вместе. Поскольку продукт в герметизированной первичной упаковке впоследствии не стерилизуется, критически важным условием является асептическое наполнение и герметизация контейнеров в условиях окружающей производственной среды класса исключительно высокой чистоты.

4. На асептические процессы в производстве лекарственных препаратов влияет больше переменных факторов, чем при использовании в производстве лекарственных средств стадии финишной стерилизации продукта. Перед стадией асептической сборки все необходимые компоненты расфасованного продукта следует стерилизовать посредством применения различных процессов (например, стеклянные емкости - обработкой сухим жаром, резиновые пробки - обработкой паром, растворы - путем стерилизующей фильтрации).

5. Каждая из стадий производства в асептических условиях требует проведения валидации и тщательного контроля. В асептических процессах в производстве лекарственных препаратов высока вероятность возникновения ошибок, которые в конечном итоге могут привести к выпуску в обращение некачественного продукта. Любая ручная или механизированная операция с предварительно стерилизованным продуктом или первичными упаковочными материалами до или во время асептической сборки сопровождается риском возникновения контаминации, и поэтому должна подвергаться тщательному анализу и контролю.

6. Асептический процесс в производстве лекарственных препаратов требует особой аккуратности и ответственности. Для обеспечения стерильности готового продукта в производстве должны использоваться прошедшие процедуру квалификации технологические системы и оборудование, полностью документированные и валидированные технологические процессы,

соответствующим образом подготовленный и квалифицированный персонал, контролируемая окружающая производственная среда.

7. В отличие от производства с финишной стерилизацией, где используются процессы с подтвержденной эффективностью уничтожения микроорганизмов, стерильность в асептическом процессе может быть обеспечена за счет соблюдения требований к помещениям, оборудованию, компонентам и персоналу, связанных с асептическим процессом. Для того чтобы сохранить стерильность в контейнере и (или) закрытой системе в соответствии с асептическими принципами, следует также учитывать данные об исходной биологической загрязненности продукта (бионагрузке).

II. Определения

8. Для целей настоящего Руководства используются понятия и определения, которые означают следующее:

"асептическая сборка" (aseptic assembly) - производство конечного продукта путем соединения (при помощи высокотемпературной сварки или иных процессов) его отдельных стерильных частей (например, контейнер, лекарственный препарат, укупорочное средство), выполняемого в асептических условиях);

"асептическое наполнение" (aseptic filling) - часть асептического процесса, при котором стерильные контейнеры наполняются стерильным продуктом и укупорируются;

"асептический процесс" (aseptic processing) - технологический процесс, проводимый в асептических условиях, в том числе асептическое наполнение продукта в контейнеры в контролируемых условиях окружающей производственной среды, в которой показатели воздуха, используемых материалов, оборудования и требования к персоналу регулируются так, чтобы загрязнение микроорганизмами и аэрозольными частицами не выходило за установленные пределы;

"биологический индикатор" (biological indicator) - готовый к применению инокулированный микроорганизмами носитель в первичной упаковке, обеспечивающий определенную резистентность (устойчивость) микроорганизмов к конкретному режиму стерилизации;

"бионагрузка" (bioburden) - уровень и вид микроорганизмов (например, неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые могут присутствовать в исходном сырье, исходном сырье для производства активной фармацевтической субстанции, промежуточной продукции или в активной фармацевтической субстанции. Бионагрузку не следует считать контаминацией, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые;

"вмешательство" (intervention) - любая асептическая манипуляция или действие, осуществляемые персоналом в критической производственной зоне;

"деконтаминация от биологических загрязнений" (bio-decontamination) - процесс удаления микробиологического загрязнения с поверхностей или его снижения до приемлемого уровня;

"депирогенизация" (depyrogenation) - процесс, используемый для уничтожения или удаления пирогенов (например, эндотоксинов);

"колониеобразующая единица, (КОЕ)" - образование единичной макроскопической колонии после внесения одного или более микроорганизмов в микробиологическую питательную среду. Одна колониеобразующая единица обозначается в виде "1 КОЕ";

"корректирующее вмешательство" (intervention corrective) - вмешательство, проводимое с целью корректировки асептического процесса во время его выполнения (например, очистка линии от застрявших компонентов, центрирование или замена игл наполнения, регулировка датчиков, замена компонентов оборудования);

"критическая поверхность" (criticalsurfaces) - поверхность в критической производственной зоне, находящаяся в непосредственной близости к асептическим операциям и представляющая риск для контаминации продукта;

"критическая производственная зона" (criticalprocessingzone) - локальная зона в асептическом производстве, в которой продукт и критические поверхности подвергаются воздействию окружающей среды;

"линия асептического наполнения" (aseptic filling line) - технологическое оборудование или установка, используемые для наполнения контейнеров в асептических условиях и расположенные, как правило, таким образом, чтобы процесс наполнения контейнеров и (или) медицинских изделий проходил вдоль линии установки оборудования;

"лиофилизация" (lyophilization) - физико-химический процесс, предназначенный для удаления растворителей из водных и неводных систем путем сублимации и десорбции;

"микробиота окружающей среды (изоляты)" - микроорганизмы, обнаруживаемые в производственной окружающей среде;

"моделирование асептического процесса", "имитация процесса", "метод фасования питательной среды" (asepticprocesssimulation, mediafills) - способ подтверждения пригодности асептического процесса в производстве лекарственных препаратов, при котором на производственной линии проводятся технологические операции с использованием питательной среды для роста микроорганизмов взамен продукта, для выпуска которого предназначена линия;

"неотъемлемое вмешательство" (interventioninalienable) - вмешательство, являющееся неотъемлемой частью асептического процесса в производстве лекарственных препаратов и требуемое для рутинного процесса или настройки и (или) мониторинга (например, асептическая сборка, пополнение бункера, замена фильтров, отбор проб);

"окружающая производственная среда" (surrounding environment) - пространство и элементы, являющиеся внешними по отношению к производственному процессу, но оказывающие на него влияние;

"очистка на месте" (clean inplace) - метод очистки внутренних поверхностей частей оборудования или всей производственной системы на месте их расположения (сборки) без

необходимости демонтажа (разборки) или с минимальным демонтажем (разборкой) частей оборудования или всей производственной системы, включающий в себя удаление остатков моющих средств до допустимого уровня, который устанавливается исходя из свойств выпускаемого продукта и допустимых пределов изменения производственного процесса;

"поверхности, контактирующие с продуктом" (productcontactsurfaces) - поверхности, которые вступают в контакт со стерильным продуктом или системой упаковки (укупорка)";

"стерилизация" (sterilization) - валидированный процесс производства, обеспечивающий отсутствие живых микроорганизмов в продукте или в других объектах (на других объектах) производственной системы, для которого результат валидации стерилизации выражается в виде числа микроорганизмов, выживших с определенной степенью вероятности после процесса стерилизации. Вероятность выживания микроорганизмов для валидированного процесса производства может быть снижена до очень малого значения, но никогда не может быть доведена до нуля;

"стерилизация на месте" (sterilizationinplace) - метод стерилизации частей оборудования или всей производственной системы на месте их расположения (сборки) без необходимости демонтажа (разборки) оборудования с применением соответствующих стерилизующих агентов.

III. Здания и производственные участки

9. Согласно [Правилам](#) надлежащей производственной практики процессы производства стерильных лекарственных средств, в том числе и асептические процессы, необходимо проводить в чистых зонах, требования к чистоте воздуха в которых зависят от вида выполняемых операций.

10. Зона асептического процесса должна представлять собой контролируемое пространство, в котором уровень загрязнения микроорганизмами и аэрозольными частицами находится в установленных пределах. Следует предусмотреть необходимый однопоточный поток воздуха и (или) перепад давления, чтобы не допустить попадания загрязнений в зону асептического производства из соседних зон.

11. Производителю следует установить и оформить в письменном виде требования к уровню допустимого содержания микроорганизмов и аэрозольных частиц в производственных зонах асептического процесса.

12. Зоны асептического процесса разделяются на критические производственные зоны и вспомогательные производственные зоны.

Критические производственные зоны

13. К критическим производственным зонам относятся производственные зоны, в которых стерильный продукт, компоненты первичной упаковки (контейнеры и компоненты укупорки) подвергаются воздействию окружающей производственной среды.

14. Для сохранения стерильности продукта важно, чтобы параметры окружающей производственной среды, в которой осуществляется асептический процесс (например, сборка и настройка оборудования, фасование), контролировались и поддерживались на соответствующем

уровне чистоты. Содержание аэрозольных частиц размерами, равными или большими соответственно 0,5 мкм и 5 мкм, в критической производственной зоне должно соответствовать классу А (в соответствии с [приложением N 1](#) к Правилам надлежащей производственной практики).

15. Воздух для критических производственных зон должен фильтроваться через высокоэффективные фильтры (HEPA фильтры и (или) ULPA фильтры) и подаваться со скоростью, достаточной для удаления аэрозольных частиц из производственной зоны, в которой проходит фасование (укупоривание) во время процесса. Параметры скорости подачи воздуха, установленные для каждой производственной линии, должны быть обоснованными и достаточными для поддержания однонаправленного характера потока и качества воздуха в пределах критической производственной зоны в эксплуатируемом состоянии. Для зоны класса А значения скорости однонаправленного потока воздуха установлены [приложением N 1](#) к Правилам надлежащей производственной практики и находятся в диапазоне 0,36 - 0,54 м/с. Более высокие скорости подачи воздуха могут применяться во время процессов, протекающих с образованием большого количества аэрозольных частиц. В закрытых изоляторах с узлами "рукава - перчатки" допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.

16. Для критических производственных зон требования к допустимому загрязнению аэрозольными частицами и микроорганизмами должны быть определены и оформлены документально.

17. Для подтверждения чистоты воздуха в критических производственных зонах рекомендуется проводить измерения в местах с наибольшим потенциальным риском для не укупоренного (не герметизованного) стерильного продукта и компонентов первичной упаковки. Пробы воздуха необходимо отбирать в критических точках во время выполнения технологических операций, ориентируя устройство для отбора проб в направлении потока воздуха. Для контроля содержания в воздухе аэрозольных частиц рекомендуется использовать датчики с удаленной системой подсчета частиц, а не переносные счетчики частиц. При некоторых операциях может образовываться большое количество частиц, выделяемых из продукта (например, порошка), которые, по своей природе, не создают риск загрязнения. В таких случаях рекомендуется определить фоновый уровень загрязнения помещения (зоны) частицами продукта, проводя замеры в различных условиях эксплуатируемого состояния чистого помещения: с фасованием продукта и без него.

18. Критические производственные зоны подлежат текущему контролю на содержание микроорганизмов и аэрозольных частиц в окружающей производственной среде.

Вспомогательные производственные зоны (внутри асептического процесса)

19. Производственные зоны, в которых осуществляется подготовка, выдерживание (хранение) или передача нестерильных компонентов, приготовленного нерасфасованного продукта, обрабатываемых материалов, оборудования и упаковочных материалов, могут иметь различный класс чистоты в зависимости от их назначения. Эти зоны должны быть спроектированы таким образом, чтобы минимизировать уровень загрязнения в готовом продукте и обеспечить контроль микробиологической чистоты (бионагрузки) материалов и компонентов,

которые затем будут подвергаться стерилизации.

20. Чистота воздуха в вспомогательной производственной зоне, непосредственно окружающей критическую производственную зону, должна соответствовать, как минимум, классу В (в эксплуатируемом состоянии). Допускается соответствие вспомогательной производственной зоны классу С для менее важных операций (например, для очистки оборудования).

21. Должны быть предприняты необходимые меры по сведению к минимуму возможности загрязнения стерилизуемых предметов, материалов или окружающей производственной среды.

22. Вспомогательные производственные зоны внутри зоны асептического производства подлежат текущему контролю на:

присутствие микроорганизмов в окружающей производственной среде;

содержание аэрозольных частиц.

Разделение чистых производственных зон

23. Для поддержания чистоты асептического процесса следует предусмотреть адекватное разделение производственных зон. Помещения с самым высоким классом чистоты воздуха должны иметь существенный положительный перепад давления относительно смежных помещений более низкого класса чистоты. Значения перепада давления установлено [приложением N 1](#) к Правилам надлежащей производственной практики и находится в диапазоне 10 - 15 Па (нормативное значение) между смежными помещениями различного класса чистоты (при закрытых дверях).

24. Если на производственном участке имеются смежные с помещением асептического процесса неклассифицированные по чистоте помещения, для предотвращения контаминации следует постоянно поддерживать надлежащее значение перепада давления между помещениями асептического процесса. Если перепад давления опускается ниже установленного минимального значения, важно восстановить перепад давлений и подтвердить чистоту воздуха в помещении асептического процесса. Технические характеристики системы мониторинга перепада давления должны обеспечивать быстрое обнаружение снижения перепада давления (до достижения пределов, требующих принятия мер (уровня действия)).

25. Рекомендуется, чтобы перепады давления между чистыми помещениями контролировались и регистрировались постоянно во время каждой смены. Все сигналы тревоги следует регистрировать, а отклонения от установленных пределов следует расследованы.

26. Расходы воздуха для чистых зон асептического производства должны обеспечивать необходимую кратность воздухообмена. Для вспомогательных зон класса С, как правило, приемлемой является кратность воздухообмена не менее 20 объемов/ч. Для зон класса В, как правило, необходима кратность воздухообмена не менее 40 объемов/ч.

Особенности проектирования помещений

27. Асептический процесс проектируется таким образом, чтобы свести к минимуму

потенциальную опасность воздействия загрязнений на стерильные предметы и материалы при выполнении производственных операций.

28. Материальные потоки и движение персонала следует оптимизировать в целях устранения ненужных операций, увеличивающих потенциальную возможность внесения загрязнений в открытый продукт, первичную упаковку или окружающую производственную среду асептического процесса.

29. Конструкция оборудования, используемого в асептическом процессе, должна способствовать ограничению количества и сложности вмешательств персонала в производственный процесс.

30. Между входом в зону асептического процесса и прилегающими не классифицируемыми помещениями следует установить воздушные шлюзы с блокировкой дверей. Помещения для переодевания или передачи материалов в производственные зоны также следует оборудовать воздушными шлюзами.

31. При проектировании производственных участков с зонами асептического процесса следует предусмотреть следующие планировочные и конструктивные решения:

поверхности стен, пола и потолка должны быть способны выдерживать очистку и обработку дезинфицирующими средствами;

поверхности и стыки стен, пола и потолка должны быть герметизированы;

в помещениях следует минимизировать

уступы и другие горизонтальные поверхности, на которых могут скапливаться аэрозольные частицы и которые могут нарушать потоки воздуха;

монтаж трубопроводов, воздухопроводов и прочих коммуникаций следует выполнять так, чтобы избежать образования труднодоступных мест или других поверхностей, труднодоступных для очистки;

достаточные площади для размещения зон переодевания, хранения чистой и загрязненной одежды и мытья рук;

зоны переодевания и подготовки следует отделить от зоны асептического процесса производства лекарственных препаратов воздушными шлюзами для персонала и воздушными шлюзами (передаточными камерами) для компонентов, материалов и оборудования;

учесть характер потоков воздуха, которые могут повлиять на продукт и критические поверхности;

устанавливать окна и другие средства наблюдения следует только там, где это необходимо;

поддерживать установленный перепад давления воздуха между помещениями различных классов чистоты;

оборудование воздушных шлюзов системами блокировки, исключающими одновременное нахождение обеих дверей в открытом состоянии;

поддержание температуры и, если необходимо, относительной влажности в установленных пределах и по возможности, обеспечение их непрерывного контроля;

применение надлежащим образом спроектированного оборудования (для облегчения стерилизации и асептической сборки);

размещение оборудования в зоне асептического процесса таким образом, чтобы облегчить доступ к нему оператора и обслуживающего персонала и свести к минимуму возможность контакта компонентов первичной упаковки и продукта с окружающей производственной средой;

размещение оборудования, требующего частого вмешательства оператора или обслуживающего персонала, в удалении от критических производственных зон;

при планировке следует учесть потенциальные источники перекрестной контаминации.

32. Особое внимание следует уделить выбору места расположения зоны асептического процесса относительно других зон в производственном здании. Обоснование выбора этого места следует оформить в письменном виде.

33. В зданиях многоцелевого назначения зону асептического процесса следует располагать вдали от зон с интенсивными потоками (материалов, оборудования и персонала) или отделять ее физическими барьерами. Если в зоне асептического процесса используются сенсibiliзирующие вещества, цитотоксические или другие опасные материалы, то при проектировании помещения эти особенности производства лекарственных препаратов должны быть учтены.

Системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха

34. Системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) при их проектировании и в процессе эксплуатации с целью контроля воздуха асептических производственных зон, должны обеспечивать необходимые параметры воздушной среды, в том числе:

относительную влажность;

температуру воздуха;

скорость потока воздуха;

высокоэффективную фильтрацию воздуха;

организацию однонаправленных потоков воздуха;

заданный перепад давления между соседними помещениями.

35. Значения температуры и, при необходимости, относительной влажности воздуха следует определять, контролировать и регулировать таким образом, чтобы выполнялись требования к

сохранению качества производимого продукта и обеспечению комфорта персонала. Поддержание параметров микроклимата оказывает прямое влияние на асептические процессы и потенциальный уровень загрязнений. Оптимальными для условий асептического процесса, если не обосновано иное, считаются следующие диапазоны показателей: температура от 19 °С до 21 °С, относительная влажность воздуха от 40% до 50%.

36. Во все критические производственные зоны должен подаваться воздух, прошедший фильтрацию через высокоэффективные фильтры (HEPA (ULPA) - фильтры). В критических производственных зонах, как правило, устанавливаются фильтры классов не ниже H14 или U15 Межгосударственного стандарта ГОСТ EN 1822-1. В чистых помещениях асептического процесса, непосредственно окружающих критические производственные зоны, окончательная фильтрация воздуха должна осуществляться через фильтры, не ниже класса H13.

Воздушные фильтры

37. Для обеспечения асептических условий следует поддерживать целостность установленных высокоэффективных HEPA (ULPA) фильтров. Производителю следует организовать проведение первоначального и периодического контроля целостности HEPA (ULPA) фильтров соответствующим методом с использованием аэрозольной нагрузки (например, химического аэрозоля, парафинового масла).

38. Испытание на целостность и герметичность установки фильтров следует проводить сразу после установки фильтров для обнаружения утечек вокруг уплотнительной прокладки, через раму вентиляционного окна или через различные повреждения или дефекты фильтрующего материала. Единичный результат утечки, эквивалентный 0,01% и более от аэрозольной нагрузки, созданной до фильтра, свидетельствует о значительной утечке и требует замены фильтра или при необходимости его репарации на ограниченной площади. После репарации следует провести подтверждающее испытание.

39. В дальнейшем испытания на целостность HEPA (ULPA) фильтров следует проводить через установленные интервалы времени. Фильтры следует проверять согласно процедуре, оформленной в письменном виде.

40. После возникновения любой ситуации, которая может повлиять на целостность фильтров, или если результаты контроля окружающей производственной среды указывают на возможность нарушения целостности фильтров, следует провести дополнительные (внеплановые) испытания.

Воздушный поток в критической асептической зоне

41. Воздушный поток в критической асептической зоне должен быть однонаправленным и однородным по скорости. Следует установить и оформить в письменном виде параметры потоков воздуха (скорость, однородность и направление), чтобы подтвердить их соответствие технологическому процессу. Следует провести исследования влияния турбулентности на эффективность очистки критической зоны потоком воздуха.

42. Скорость и однородность однонаправленного потока воздуха следует проверить после установки для каждого HEPA (ULPA) фильтра и контролировать через установленные интервалы времени в соответствии с программой мониторинга. Измерение скорости воздушного потока и

определение однородности скорости выполняют как по сечению каждого фильтра, так и между расположенными рядом отдельными фильтрами. Избыточная вариабельность скорости может привести к возникновению турбулентности и увеличению риска контаминации в критической производственной зоне.

43. Скорость потока воздуха следует измерять на расстоянии 15 - 30 см от поверхности фильтра, а также на уровне выполнения рабочих операций в критической производственной зоне, если этому не мешает установленное оборудование. Отклонения в скорости потока воздуха от среднего значения не должны превышать 20%. Значительное снижение скорости потока воздуха может привести к увеличению риска загрязнения. Фильтры с превышающими допустимые значения отклонениями скорости потока воздуха подлежат замене.

44. Мониторинг скорости потока воздуха через установленный интервал времени (например, раз в неделю или чаще) может использоваться для своевременной оценки ухудшения показателей окружающей производственной среды.

45. После любого изменения, влияющего на конфигурацию потока воздуха, должна быть проведена проверка потоков воздуха путем их визуализации.

IV. Персонал

1. Управление персоналом

46. Следует разработать, утвердить и применять на практике оформленные в письменном виде процедуры, относящиеся к подготовке и контролю персонала асептического процесса. Следует контролировать эффективность применения данных процедур.

47. Ключевой персонал отвечает за соответствие подготовки персонала к выполнению требований, необходимых для допуска персонала к работе в асептической производственной зоне.

2. Медицинские осмотры

48. Персонал, допускаемый к работе в асептической производственной зоне, должен проходить первичный и периодические медицинские осмотры. Персонал должен сообщать об изменениях состояния своего здоровья (воспалительные процессы на кожных покровах и слизистых оболочках, повреждения кожи, простудные заболевания, диарея и др.), которые могут негативно повлиять на асептический процесс.

49. При изменении состояния здоровья, влияющем на работу в асептическом процессе, персонал не допускается в критические производственные зоны, но может работать в других производственных зонах.

3. Подготовка персонала, работающего в зонах асептического процесса

50. Весь персонал, имеющий периодический доступ в зоны асептического процесса, должен пройти соответствующую подготовку и быть аттестован ключевым персоналом. Следует разработать отдельные оформленные в письменном виде процедуры, регламентирующие действия

в зоне асептического процесса, включая также мероприятия по обеспечению защиты качества продукта в экстренных случаях (например, отказ системы вентиляции и кондиционирования воздуха или системы энергоснабжения).

51. Подготовку персонала по различным дисциплинам и выполняемым работам следует проводить с учетом производственных обязанностей, специфики производимого продукта и индивидуальных особенностей персонала.

52. Программа подготовки персонала включает в себя следующие основные темы:

гигиена персонала;

основы микробиологии;

возникновение угрозы для безопасности пациента, создаваемой выпуском нестерильного лекарственного продукта;

правила и техника переодевания;

правила поведения в чистых помещениях;

асептическая техника.

53. В программе подготовки следует отразить порядок (последовательность) подготовки персонала и критерии оценки соответствия персонала требованиям программы подготовки.

54. Вновь поступающий на работу персонал после подготовки должен принять участие не менее чем в одном успешном испытании по моделированию асептического процесса до того, как он будет допущен к работе в критической производственной зоне.

55. Весь персонал с установленной периодичностью должен проходить повторную подготовку в соответствии с документально оформленными процедурами по выполняемым данным персоналом функциям.

56. Каждый оператор, который непосредственно участвует в операциях асептического наполнения или других асептических операциях в производстве стерильного продукта в критических производственных зонах, принимает участие в испытаниях по моделированию асептического процесса в соответствии с [Правилами](#) надлежащей производственной практики не менее 1 раза в 12 месяцев.

57. Контролирующий персонал регулярно оценивает соответствие действий каждого оператора оформленным в письменном виде процедурам во время выполнения операций в зоне асептического процесса.

58. Следует вести записи о прохождении персоналом подготовки и аттестации.

59. Основные принципы подготовки персонала, выполнения им асептической техники и аттестации персонала, работающего в условиях асептического процесса, также применимы к персоналу, выполняющему отбор проб в асептических условиях и микробиологические испытания

в лаборатории. Производственные процессы и системы не могут считаться воспроизводимыми и находиться в контролируемом состоянии, если достоверность результатов, полученных в лаборатории, не подтверждена валидацией.

4. Асептическая техника

60. Правила поведения персонала и методы, направленные на поддержание асептических условий, включают в себя в том числе, следующие меры:

все манипуляции со стерильными материалами проводятся только с помощью стерильных инструментов. В перерывах между применением стерильные инструменты хранятся в условиях чистоты, соответствующих классу А (например, в стерилизованных контейнерах). Во время технологического процесса инструменты по мере необходимости следует заменять. После первоначального переодевания, следует регулярно дезинфицировать или, если необходимо, обновлять стерильные перчатки (путем надевания новой пары стерильных перчаток, поверх поврежденной (контаминированной)), чтобы свести к минимуму риск загрязнения. Персонал любыми частями своей одежды или перчатками не должен напрямую контактировать со стерильным продуктом и первичными упаковочными материалами или критическими поверхностями;

все передвижения в асептической производственной зоне персоналу следует совершать медленно и осмотрительно. Быстрые движения могут создавать неприемлемую для обеспечения асептических условий турбулентность воздуха в критической производственной зоне и нарушать однонаправленный поток воздуха, представляя тем самым реальную угрозу асептическому процессу в критической производственной зоне. Принцип медленных, осторожных движений должен соблюдаться во всем чистом помещении;

персоналу следует держаться в стороне от однонаправленного воздушного потока. Нарушение однонаправленности потока воздуха в критической производственной зоне может представлять опасность для обеспечения стерильности продукта;

все необходимые вмешательства следует выполнять таким образом, чтобы не ставить под угрозу обеспечение стерильности продукта. При выполнении манипуляций персоналу не следует находиться над продуктом (в производственных зонах с вертикальным однонаправленным потоком воздуха). Операторы должны воздерживаться от разговоров, находясь в непосредственной близости к критической производственной зоне. Персонал, выполняющий асептические операции, в течение смены не должен заменяться персоналом, выполняющим другие функции внутри зоны асептического процесса;

следует обеспечить надлежащий контроль процесса переодевания персонала. Персонал, входящий в зону асептического процесса, должен носить одежду из специальных тканей с минимальным выделением аэрозольных частиц и обработанную таким образом, чтобы на ней отсутствовали микроорганизмы. До начала и во время асептического процесса оператор не должен выполнять никаких действий, приводящих к необоснованному риску загрязнения технологической одежды. Следует использовать покрывающую кожу и волосы простерилизованную одежду, от которой не отделяются аэрозольные частицы и волокна ткани. Для защиты глаз и бровей стерильные пластмассовые очки надевают, как правило, поверх капюшона. Следует тщательно следить за тем, чтобы в области лодыжек, запястий или шеи у персонала не было открытых

участков кожи. Для сведения к минимуму вероятности появления незакрытых участков кожи или неплотного прилегания одежды при движении персонала при выполнении им некоторых операций следует использовать нарукавники, высокие бахилы и двойные перчатки.

5. Порядок переодевания персонала

61. Следует разработать и документально оформить порядок переодевания персонала, обеспечивающий минимизацию риска внесения загрязнения в зону асептического процесса. Персонал должен быть подготовлен в соответствии с установленным порядком переодевания.

62. 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. Персоналу, занятому во вспомогательных зонах вне зоны асептического процесса, запрещается доступ в зону асептического процесса без соответствующей подготовки и переодевания.

63. Персонал должен одеть специальную одежду (первого переодевания), включая обувь, до того, как он войдет в зону переодевания, примыкающую к зоне асептического процесса.

64. Во вспомогательных производственных зонах персонал должен носить одежду, которая соответствует требованиям чистоты, установленным для этих зон.

65. Порядок контроля того, что персонал не нарушает показатели окружающей производственной среды в зоне асептического процесса, следует определять оформленными в письменном виде процедурами.

66. Следует систематически проверять надлежащее прилегание к коже и целостность перчаток и одежды в процессе их ношения персоналом.

6. Микробиологический мониторинг персонала

67. 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. 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.

68. Результаты анализа отобранных проб следует использовать для выявления тенденций в изменении уровня микробной контаминации и оценки необходимости повторной подготовки персонала.

69. Соблюдение правил асептики является обязательным для асептического процесса. При обнаружении у операторов (персонала, участвующего в технологических операциях) превышения установленных уровней загрязнения или проявления неблагоприятной тенденции загрязнения в

кратчайшие сроки проводится расследование и принимаются следующие корректирующие действия:

- увеличение частоты отбора проб;
- усиление наблюдения и контроля;
- проверка правильности переодевания персонала;
- проведение повторной подготовки персонала;
- переаттестация персонала;

отстранение работника (в некоторых случаях) от участия в асептическом процессе и перевод его на другой участок.

V. Процедура квалификации помещений, оборудования и вспомогательных систем

70. В соответствии с [Правилами](#) надлежащей производственной практики помещения, оборудование и вспомогательные системы, предназначенные для выполнения критических производственных операций, должны пройти процедуру квалификации в установленном порядке. Процедура квалификации является необходимым предварительным условием валидации производственных процессов. Последующий мониторинг производственных процессов и окружающей производственной среды должен подтверждать сохранение квалифицированного состояния помещений, оборудования и систем во время их эксплуатации.

71. В соответствии с принятым в [Правилах](#) надлежащей производственной практики подходом, процедура квалификации в фармацевтическом производстве разделяется на следующие стадии:

- квалификация проекта (DQ);
- квалификация монтажа (IQ);
- квалификация функционирования (OQ);
- квалификация эксплуатации (PQ).

72. При выполнении процедуры квалификации следует разработать подробные планы (протоколы) квалификации и составить итоговые отчеты по квалификации. Для чистых помещений подтверждение соответствия проектному классу чистоты является только частью работ по процедуре квалификации.

73. Технологическое оборудование (смесители, стерилизаторы, моечные машины, установки фильтрации, машины асептического розлива и другое фасовочное оборудование, оборудование по укупорке и герметизации, установки лиофильной сушки и т.п.) должны пройти квалификацию на соответствие своему назначению.

74. Поверхности оборудования, контактирующие с продуктом, должны быть стерилизованы. Процессы стерилизации, применяемые для поверхностей вышеуказанного оборудования, должны быть валидированы.

75. Системы подготовки и распределения производственных сред, используемых в технологическом процессе, таких как вода очищенная, вода для инъекций, сжатый воздух для фармацевтических целей (и другие газы), чистый пар, а также системы очистки на месте (CIP) и системы стерилизации на месте (SIP) должны пройти полную квалификацию для подтверждения пригодности к предназначенному использованию.

76. Следует разработать инструкции, описывающие все виды работ, выполняемые в рамках процедуры квалификации.

VI. Очистка и дезинфекция зоны асептического процесса

77. 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.

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

79. При приготовлении, хранении и использовании рабочих растворов для мойки и дезинфекции необходимо следовать инструкциям изготовителя дезинфицирующих и моющих средств. В асептической зоне применяются только стерильные рабочие растворы моющих и дезинфицирующих средств. Емкости, в которых хранятся дезинфицирующие средства перед повторным использованием, следует тщательно очистить и, если необходимо, стерилизовать.

80. Емкости для дезинфицирующих и моющих средств и другое оборудование для очистки зон асептического процесса маркируются и используются только в этих зонах.

81. Оформленные в письменном виде процедуры по очистке и дезинфекции должны быть составлены подробно и включать в себя:

порядок приготовления рабочих растворов дезинфицирующих и моющих средств;

способ применения дезинфицирующих и моющих средств;

время экспозиции дезинфицирующих и моющих средств;

порядок очистки после дезинфекции (если необходимо);

требования к хранению дезинфицирующих и моющих средств;

график очистки (дезинфекции) зон асептического процесса производства лекарственных препаратов;

меры по защите персонала и др.

82. Следует вести и сохранять записи о выполнении очистки и дезинфекции зон асептического процесса.

83. Для предотвращения появления устойчивых штаммов микроорганизмов в окружающей производственной среде зоны асептического процесса следует предусмотреть порядок смены или ротации дезинфицирующих средств.

84. Если контроль окружающей производственной среды указывает на наличие в ней спорообразующих микроорганизмов, плесневых и (или) других видов грибов, может потребоваться применение спорцидных дезинфицирующих средств.

85. 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.

86. Эффективность и периодичность проведения очистки и дезинфекции зоны асептического процесса устанавливается в процессе валидации. Эффективность моющих и дезинфицирующих средств и применяемых методов очистки и дезинфекции зоны асептического процесса следует определять по их способности к удалению потенциальных контаминантов с критических поверхностей. Оценка эффективности очистки и дезинфекции является составной частью общей программы контроля показателей окружающей производственной среды. Следует выполнить валидацию методов удаления остатков моющих и дезинфицирующих средств с поверхностей, которые контактируют с продуктом.

87. При появлении необычных результатов микробиологического контроля или необычной устойчивости микроорганизмов следует провести и документально оформить расследование по обнаружению источника загрязнения, послужившего причиной таких результатов.

VII. Компоненты и материалы, поступающие в зону асептического процесса

1. Компоненты

88. Лекарственные средства, произведенные в асептических условиях, могут быть контаминированы, если один или более компонентов, использованных для их производства, загрязнены микроорганизмами или эндотоксинами. К таким компонентам могут относиться фармацевтические субстанции, вода для инъекций и другие вспомогательные вещества. Следует определить содержание микроорганизмов (например, бионагрузка, эндотоксиновая нагрузка) в каждом компоненте и установить для нее соответствующие допустимые пределы.

89. Парентеральные лекарственные препараты должны быть апирогенными. Следует разработать и оформить в письменном виде процедуры и соответствующие спецификации для принятия или отклонения каждой серии компонентов, которые могут содержать эндотоксины. Любые компоненты, не соответствующие установленным допустимым пределам по эндотоксинам, отклоняются (забраковываются).

90. В асептическом процессе каждый компонент индивидуально стерилизуется либо

несколько компонентов объединяются с последующей стерилизацией полученной результирующей смеси.

91. Для стерилизации компонентов могут быть применены различные методы. Установление величины бионагрузки является необходимым фактором для оценки правильности (адекватности) процесса стерилизации. Следует периодически определять характеристики и резистентность к инаktivации микробиологических загрязнений компонентов и оборудования, поступающих в зону асептического процесса.

92. Растворы стерилизуют путем пропускания через фильтр стерилизующего уровня (метод фильтрации). Стерилизующая фильтрация используется, если компонент растворим, но существует вероятность, что он не выдерживает неблагоприятное воздействие тепла. Стерилизующая фильтрация также применяется при асептической кристаллизации профильтрованного раствора и лиофилизации компонента в виде стерильного порошка. Однако этот метод включает в себя больше производственных операций, включая ручные манипуляции, и имеет более высокий потенциал контаминации в процессе производства.

93. Для термостабильных и нерастворимых компонентов подходящим способом стерилизации является сухожаровая стерилизация. При стерилизации порошков по причине высоких теплоизоляционных свойств порошкообразных материалов особое значение имеет проведение тщательно спланированного изучения проникновения и распределения тепла в порошковую массу.

94. Для стерилизации некоторых компонентов может использоваться радиационное облучение. Следует провести исследование для подтверждения того, что данный вид стерилизации пригоден для стерилизуемого компонента.

95. Необходимо уделять особое внимание продуктам, которые подвергаются асептической обработке на ранних этапах производственного процесса или которые требуют асептической обработки на протяжении всего процесса производства, так как стерилизующая фильтрация продукта невозможна. Некоторые продукты подвергаются асептической обработке на определенных или всех этапах производства, предшествующих этапу финальной укупорки продукта. Существуют продукты, для которых в производственном процессе есть точка, после которой они уже не могут быть приведены в стерильное состояние при помощи фильтрации. В таких случаях обращение с продуктом необходимо вести с применением метода асептики на всех этапах, следующих за стерилизующей фильтрацией. Есть также случаи, когда стерилизующая фильтрация готового продукта невозможна, из-за чего каждый компонент этого продукта должен быть приведен в стерильное состояние, после чего следует асептическое смешивание (например, продукты, содержащие алюминиевый адъювант, готовят асептическим способом, так как после поглощения алюминия они уже не могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации). Если обращение с продуктом ведется с применением методов асептики с ранних стадий, то сам продукт и все компоненты или прочие добавки должны быть приведены в стерильное состояние перед их введением в производственный процесс. Критически важно тщательно контролировать все перемещения, передвижения и стадии хранения на каждом этапе процесса для поддержания стерильности продукта. В некоторых случаях нерасфасованные фармацевтические субстанции или лекарственные препараты должны подвергаться испытаниям стерильности.

Лекарственные препараты клеточной терапии и некоторые препараты, получаемые из клеток

(например, лизаты, полуочищенные экстракты) - это подгруппа препаратов, которая не подлежит стерилизации фильтрацией и поэтому подвергается асептическим манипуляциям в ходе производственного процесса. Если возможно, в их производстве следует применять закрытые системы. Лекарственные препараты клеточной терапии зачастую имеют короткий срок обработки на каждой стадии производства, в частности, во время сбора клеток, приготовления готового продукта и выпуска серии. Такие препараты часто выпускают с производственного предприятия и вводят пациентам до получения результатов испытаний стерильности готового продукта. В случаях, когда результаты финальных испытаний стерильности не доступны до введения препарата, следует рассмотреть возможность применения дополнительных мер контроля и испытаний. Например, дополнительные испытания можно выполнять на промежуточных стадиях производства (например, после последней манипуляции с продуктом перед сбором клеток). Прочие испытания, указывающие на микробиологическую чистоту, такие как осмотр под микроскопом, окрашивание по Граму (или иное окрашивание для определения бактерий или грибов) и испытание эндотоксинов, должны быть выполнены и удовлетворять критериям приемлемости до выпуска продукта.

2. Первичные упаковочные материалы

96. Первичные упаковочные материалы должны быть стерильными и, для парентеральных лекарственных препаратов, апиrogenными. Выбор и разработку подходящего процесса для стерилизации (депирогенизации) производят в том числе с учетом свойств материала. Любой процесс стерилизации (депирогенизации) материалов, используемых в асептической производственной зоне, подлежит валидации. При проведении валидации процесса депирогенизации следует экспериментально доказать, что процесс способен удалять большее количество эндотоксинов, чем их может изначально присутствовать в материалах или продукте.

97. Валидация процесса стерилизации (депирогенизации) должна подтверждать пригодность процесса, его способность обеззараживать материалы и переводить их в апиrogenное состояние. В оформленных в письменном виде процедурах следует указать частоту ревалидации этих процессов и предельно допустимые сроки хранения стерильных апиrogenных первичных упаковочных материалов.

98. Предстерилизационная подготовка стеклянных контейнеров, как правило, включает в себя ряд циклов мойки и ополаскивания. Для ополаскивания следует использовать воду для фармацевтического применения высокой чистоты, чтобы предотвратить загрязнение контейнеров. Для парентеральных лекарственных препаратов окончательное ополаскивание стеклянных контейнеров проводят водой для инъекций. Сухожаровая стерилизация при температуре более 220 °C часто используется для стерилизации и депирогенизации стеклянных контейнеров.

99. Депирогенизация полимерных контейнеров может быть выполнена путем:

мойки и многократного ополаскивания горячей водой для инъекций;

высокотемпературного литья;

экструзии до наполнения (процесс "выдувание - наполнение - герметизация").

100. Полимерные контейнеры могут быть стерилизованы подходящим газом, радиационным

облучением или другими пригодными методами.

101. Резиновые материалы (например, пробки и поршни шприцев) можно очистить с помощью нескольких циклов мойки и ополаскивания перед окончательной стерилизацией паром или облучением. Для начальных стадий мойки следует использовать, по меньшей мере, воду очищенную, с минимальным содержанием эндотоксинов, для окончательного ополаскивания - воду для инъекций. Как правило, депирогенизации можно достигнуть с помощью нескольких промывок материала горячей водой для инъекций. Интервалы времени между мойкой, сушкой (если применимо), и стерилизацией должны быть сведены к минимуму, так как остатки влаги на пробках могут поддерживать рост микроорганизмов и образование эндотоксинов.

102. Валидацию процесса депирогенизации можно выполнить с помощью внесения в контейнеры известного количества эндотоксина и определения содержания эндотоксина после проведения депирогенизации. Результаты валидации должны подтвердить, что процесс снижает содержание эндотоксина, по меньшей мере, на 99,9% (или на 3,0 десятичных логарифма) от исходной величины внесенного количества эндотоксина.

3. Контроль эндотоксинов

103. Загрязнение эндотоксинами инъекционного лекарственного препарата может произойти при отсутствии обеспечения должного контроля риска загрязнения. Процедуре контроля риска загрязнения эндотоксинами подлежат:

компоненты лекарственного препарата;

первичные упаковочные материалы;

установленный период времени хранения материалов и компонентов;

производственное оборудование.

104. Прошедшие валидацию процедуры очистки, сушки и хранения производственного оборудования способствуют контролю бионагрузки и сводят к минимуму вклад этих процедур в эндотоксиновую нагрузку. Оборудование следует спроектировать таким образом, чтобы его можно было легко собрать и разобрать, очистить, продезинфицировать и (или) стерилизовать. Если не применяются адекватные процедуры контроля, эндотоксины могут попадать в продукт на всей производственно-технологической цепочке.

105. Для удаления и разрушения эндотоксинов применение фильтров стерилизующего уровня и паровой стерилизации не эффективно. Эндотоксины следует инактивировать сухим жаром или удалить с поверхностей физически путем применения соответствующих процедур очистки. В некоторых процедурах очистки на месте используются начальная промывка водой для фармацевтического применения высокой степени чистоты и (или) моющим средством (например, на основе кислоты, основания, поверхностно-активного вещества), после чего проводится окончательное ополаскивание горячей водой, соответствующей по качеству воде для инъекций. После очистки оборудование следует высушить, если оно не сразу подвергается стерилизации.

4. Временные ограничения

106. При необходимости следует установить временные рамки для выполнения каждой стадии асептического процесса. Следует установить ограничения по периодам, например, но не ограничиваясь этим:

- между приготовлением нерасфасованного раствора и его стерилизацией;
- продолжительности процесса фильтрации;
- нахождения открытого продукта на линии асептического розлива;
- хранения стерилизованных оборудования и первичных упаковочных материалов.

107. Интервалы времени, установленные для различных стадий производства, следует подтверждать фактическими экспериментальными данными по валидации очистки и оценке бионагрузки. При установлении сроков для таких стадий, как приготовление растворов, следует оценивать бионагрузку и нагрузку эндотоксинами.

5. Сжатый воздух и газы

108. Уровень чистоты сжатого воздуха и газов, применяемых в асептическом процессе, должен быть равным уровню чистоты или выше уровня чистоты окружающей производственной среды, в которую они вводятся.

109. Сжатый воздух следует контролировать по следующим показателям:

- влажность (температура точки росы);
- загрязнение маслами;
- загрязнение аэрозольными частицами;
- загрязнение жизнеспособными микроорганизмами.

110. Сжатый воздух и газы, которые контактируют с продуктом, компонентами первичной упаковки или поверхностями, контактирующими с продуктом, следует подвергать стерилизации путем фильтрации через фильтры стерилизующего уровня с номинальным размером пор не более 0,22 мкм.

111. Фильтры стерилизующего уровня должны быть испытаны на целостность после установки и подвергаться таким испытаниям периодически в дальнейшем (например, после использования). Неудовлетворительные результаты испытаний на целостность расследуются, а фильтры подлежат замене в зависимости от результатов оценки, через установленные интервалы.

112. Рекомендуется использовать стерилизующие фильтры для воздушных линий автоклавов, вакуумных линий в лиофилизаторах, а также в емкостях, содержащих простерилизованные растворы.

VIII. Программа контроля окружающей производственной среды

113. Задачей программы контроля окружающей производственной среды является своевременное выявление возможных путей и способов распространения загрязнений, что позволяет применить корректирующие действия до того, как произойдет контаминация продукта.

114. Следует разработать и оформить в письменном виде программу контроля окружающей производственной среды и применять научно обоснованные методы для оценки чистоты воздуха и поверхностей в окружающей производственной среде чистого помещения. 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.

115. Все этапы программы контроля окружающей производственной среды следует подробно описать в оформленных в письменном виде процедурах для обеспечения воспроизводимости результатов при отборе проб.

116. Процедуры включают в себя следующее:

частоту отбора проб;

этап отбора проб (во время операций или после завершения);

продолжительность отбора проб;

размер пробы (например, площадь поверхности, объем воздуха);

оборудование и методы отбора проб;

пределы уровня тревоги и уровня действия;

принимаемые действия при нарушении установленных пределов уровня тревоги и уровня действия.

Отбор проб

117. Отбор проб в критических производственных зонах следует проводить таким образом, чтобы риск загрязнения продукта был минимальным. Все вносимое в чистую производственную зону оборудование и материалы (приборы, трубки, чашки с питательными средами и др.), а также персонал, выполняющий отбор проб, не должны сами являться источником загрязнения, а работающее устройство для отбора проб не должно изменять параметры воздушного потока, обеспечивающие чистоту данного помещения (зоны).

118. Размер проб должен быть достаточными для обнаружения загрязнения окружающей производственной среды на уровне, который ожидается для данной чистой производственной зоны.

119. Пробы воздуха и пробы с поверхностей следует отбирать в тех местах, где фиксируется значительная активность персонала или находится открытый продукт. При определении мест отбора проб учитывают следующие факторы:

- сложность сборки, настройки и запуска оборудования;
- продолжительность времени обработки оборудования и материалов;
- влияние вмешательств персонала.

120. Конкретные места отбора проб для контроля загрязнения аэрозольными частицами и (или) микроорганизмами производитель определяет с учетом фактических внесенных изменений в проект помещения, конструкцию оборудования и параметры процесса. Отбор проб следует проводить в тех же местах, в которых проводился отбор проб при проведении квалификации помещений и оборудования.

121. Участки критической производственной зоны, в которой происходит контакт персонала с продуктом и материалами, следует подвергать контролю во время операции фасования и немедленно после ее завершения.

122. Критические поверхности производственной зоны, контактирующие со стерильным продуктом, должны оставаться стерильными на протяжении всего производственного процесса. Отбор проб с критических поверхностей следует выполнять после завершения асептического процесса, чтобы избежать прямого контакта персонала и оборудования для отбора проб со стерильными поверхностями во время процесса. При обнаружении единичных контаминированных проб, отобранных с критического участка производственной зоны, проводится расследование. Обнаружение микробного загрязнения на критическом участке производственной зоны не означает, что серия лекарственного препарата обязательно может быть забракована, но при расследовании следует выполнить оценку риска для качества серии лекарственного препарата.

123. Вспомогательные производственные зоны вне зоны асептического процесса следует контролировать с определенной периодичностью, но контроль в них может проводиться реже, чем в критических производственных зонах.

124. Микробиологический контроль следует организовать таким образом, чтобы своевременно выявить вероятные пути загрязнения чистого помещения (зоны), обеспечивая при этом возможность для внедрения своевременных и эффективных мероприятий, предупреждающих загрязнение продукта. Следует использовать валидированные методики выявления микроорганизмов и калиброванное оборудование. Микробиологический контроль окружающей производственной среды также включает в себя идентификацию микрофлоры и выделение изолятов из окружающей производственной среды.

125. Сжатый воздух и газы, контактирующие с продуктом, первичной упаковкой или поверхностями, имеющими прямой контакт с продуктом, подлежат периодическому контролю на присутствие в них микроорганизмов.

Контроль содержания микроорганизмов в воздухе

Активный отбор проб воздуха

126. При организации и осуществлении отбора проб следует учитывать специфику конкретных производственных условий. Наиболее сложной процедурой является проведение активного отбора воздуха. Производителю 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 (производственной зоны).

127. Производителю следует обосновать параметры отбора воздуха (скорость или объемный расход) и продолжительность отбора пробы воздуха (или объем отобранной пробы воздуха). Скорость и продолжительность отбора проб, а также тип устройства для отбора проб могут сами по себе оказать неблагоприятное влияние на жизнеспособность микроорганизмов в пробе. 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.

128. Поскольку 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. Производитель должен гарантировать, что такие устройства откалиброваны и используются в соответствии с установленными на производстве надлежащими процедурами.

129. Контроль содержания микроорганизмов в воздухе следует осуществлять в соответствии с предварительно разработанным планом отбора проб. Количество и местонахождение контрольных точек устанавливаются в зависимости от площади производственного помещения и характера технологических операций, которые в нем выполняются.

Испытания седиментационным методом (пассивный отбор проб воздуха)

130. Седиментационный метод основан на явлении оседания (седиментации) аэрозольных частиц с имеющимися на них микроорганизмами из воздуха окружающей производственной среды на горизонтальную поверхность питательной среды в течение определенного периода времени экспозиции. Этот период времени экспозиции, как правило, соответствует длительности контролируемого технологического процесса производства и может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов. Предполагается, что более длительное время экспозиции увеличивает чувствительность метода, это следует учитывать при низких концентрациях микроорганизмов в воздухе. В соответствии с требованиями [Правил](#) надлежащей производственной практики время седиментации для производственных зон класса А и В составляет 4 часа.

131. Седиментационный метод является простым, воспроизводимым и позволяет, при необходимости, определить весь спектр присутствующих в окружающей производственной среде

в данный момент времени микроорганизмов. Седиментационный метод применяется только в сочетании с активными методами отбора проб.

132. Главным недостатком седиментационного метода является выявление только больших быстрооседающих аэрозольных частиц и неопределенность в объеме пробы анализируемого воздуха.

133. Фактически седиментационный метод является качественным, поэтому полученные с его помощью результаты нельзя использовать для пересчета в количество микроорганизмов в единице объема воздуха. Однако полученные результаты могут быть использованы для характеристики микробиологического загрязнения, попадающего в продукт из воздуха окружающей производственной среды.

134. В критических производственных зонах значимость седиментационного метода возрастает, если чашки расположены в местах, представляющих наибольший риск загрязнения продукта. В рамках валидации лаборатории контроля качества следует оценить, какие условия воздействия окружающей производственной среды на питательную среду являются оптимальными для выявления незначительного количества микроорганизмов. Условия воздействия окружающей производственной среды должны исключать высушивание питательной среды (например, вызванное длительным экспонированием питательной среды на воздухе или воздействием потоков воздуха), что препятствует размножению микроорганизмов. Данные, полученные с помощью пассивного отбора проб воздуха, следует рассматривать в сочетании с результатами, полученными путем активного отбора проб воздуха.

Контроль (мониторинг) микробной контаминации поверхностей

135. Под микробной контаминацией поверхностей производственных помещений и оборудования при производстве лекарственных препаратов понимается общее количество бактерий и грибов в смывах, взятых с общей площади 100 см² (4 участка по 25 см²).

136. Задачей контроля микробной контаминации поверхностей является проверка эффективности дезинфекции поверхностей производственных помещений (стен, полов, дверей, рабочих столов и др.) и определение их микробной контаминации во время производственного процесса. В отношении производственного оборудования основная цель контроля заключается в проверке эффективности дезинфекции (стерилизации) частей оборудования, контактирующих с сырьем, продуктом и материалами первичной упаковки.

137. Определение микробиологической чистоты помещений и оборудования в асептическом процессе должно проводиться с установленной периодичностью во время производственного процесса, непосредственно после обработки помещений и оборудования дезинфицирующими растворами или после стерилизации оборудования.

138. Посуда, питательные среды и растворы, которые используются для контроля микробной контаминации поверхностей, должны быть стерильными.

139. Персонал, осуществляющий контроль микробной контаминации поверхностей, должен работать в специальной одежде, предусмотренной для помещений того же класса чистоты, где проводится контроль микробной контаминации поверхностей. При контроле микробиологической

чистоты чистых помещений классов А и В и расположенного в них оборудования персонал должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в стерильных перчатках.

Питательные среды и идентификация микроорганизмов

140. В процессе выполнения программы мониторинга окружающей производственной среды следует выполнить идентификацию извлекаемых микроорганизмов (изолятов), поскольку изоляты окружающей производственной среды, контаминанты при фасовании питательной среды или при неудачном испытании на стерильность продукта как правило коррелируют между собой. Мониторинг критических производственных зон и непосредственно окружающих их чистых производственных зон, а также персонала включает в себя постоянную идентификацию микроорганизмов до уровня определения их видовой принадлежности (или, где применимо, рода микроорганизма). В зонах классов А и В при превышении показателя уровня действия проводят идентификацию микроорганизмов до уровня определения их вида, а в случае, если превышен предел показателя уровня тревоги, - проводят идентификацию микроорганизмов до уровня определения их рода. В зонах класса С, если превышен показатель уровня действия, при подозрении на наличие специфицированных микроорганизмов проводят их идентификацию до уровня определения рода, в зонах класса D для микроорганизмов, обнаруживаемых особенно часто, выполняется идентификация с использованием окрашивания по Граму.

141. В зависимости от вида микроорганизмов, которые предполагается выделить из окружающей производственной среды, следует подобрать соответствующие питательные среды и условия культивирования микроорганизмов (температура, влажность, длительность инкубации питательной среды).

142. Применяемые питательные среды должны быть неселективными, то есть поддерживать рост широкого спектра микроорганизмов, включая дрожжи и грибы.

143. Способность используемой питательной среды поддерживать рост микроорганизмов (ростовые свойства) должна быть валидирована с учетом размеров и объема чашки соответствующими тест-штаммами микроорганизмов для стандартного перечня микроорганизмов. Стандартный перечень микроорганизмов включает в себя:

специфицированные микроорганизмы (микроорганизмы, нормируемые в спецификациях на лекарственные препараты);

изоляты окружающей производственной среды.

144. При контроле микробиологической чистоты поверхностей, предварительно обработанных дезинфицирующими средствами или содержащих остаточные количества антимикробных препаратов (например, антибиотики), их остаточные количества могут попадать в питательную среду и подавлять рост микроорганизмов. Для предотвращения риска подавления роста микроорганизмов, вызванного действием различных химических агентов (дезинфектантов), может понадобиться добавление в питательные среды нейтрализаторов таких химических агентов. Применение и выбор конкретных нейтрализаторов и способов инактивации химических агентов (дезинфектантов), а также эффективность нейтрализации дезинфектантов (способность нейтрализаторов устранять действие дезинфектантов (в той концентрации, которая используется

для обработки поверхностей)) следует подтвердить при валидации методик контроля микробной контаминации поверхностей.

145. Для проведения микробиологических испытаний могут быть использованы фармакопейные питательные среды или эквивалентные им готовые питательные среды при условии, что они выдерживают испытание на ростовые свойства.

146. Используемые питательные среды (включая контактные пластины, агаровые полоски) должны выдерживать испытание на стерильность.

147. Выбранное время инкубирования проб должно быть оптимальным исходя из необходимости оперативного получения результатов микробиологических испытаний и необходимого времени на восстановление поврежденных микроорганизмов и микроорганизмов с угнетенными физиологическими функциями.

148. Универсальными условиями инкубации проб, необходимыми для роста и образования колоний микроорганизмов, присутствующих в окружающей производственной среде, пригодными для большинства случаев являются:

для аэробных бактерий - температура от 30 °С до 35 °С и время инкубации от 48 ч до 72 ч;

для дрожжевых и плесневых грибов - температура от 20 °С до 25 °С и время инкубации от 5 до 7 суток.

149. Если за более короткое время могут быть получены достоверные результаты, производителю следует обосновать иные сроки инкубации.

150. При сокращении сроков инкубации существует риск получения заниженных результатов испытаний (например, для медленно растущих микроорганизмов с угнетенными физиологическими функциями или в случае взаимного подавления роста микроорганизмов), поэтому сроки инкубации следует документально обосновать результатами валидации. Такое обоснование допускается для отдельных видов быстрорастущих микроорганизмов. В случае высокой концентрации микроорганизмов, приводящей к невозможности подсчета колоний после длительного инкубирования, для получения статистически достоверных результатов рекомендуется увеличивать степень разведения пробы перед инкубацией.

Уровни тревоги и уровни действия

151. 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. Численные значения пределов уровней тревоги и уровней действия устанавливаются 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. Для критических производственных зон асептического процесса во многих случаях используется одно значение предела уровня, которое одновременно является пределом уровня тревоги и уровня действия.

152. Возможна корректировка значений пределов уровней тревоги и уровней действия, на основе периодических повторных оценок с использованием результатов моделирования асептического процесса и соответствующих данных контроля окружающей производственной среды.

153. Производителю следует своевременно анализировать получаемые результаты контроля окружающей производственной среды. При этом следует проводить оценку влияния окружающей производственной среды на качество продукта. Если результаты контроля окружающей производственной среды асептического процесса производства лекарственного препарата указывают на превышение установленных пределов уровней, и принимаются соответствующие корректирующие действия.

154. Следует постоянно проводить анализ результатов контроля окружающей производственной среды для выявления и оценки характера тенденций изменения параметров окружающей производственной среды. Выявленная неблагоприятная тенденция изменения параметров окружающей производственной среды может потребовать проведения расследования причин такого изменения.

IX. Валидация асептического процесса

155. Для успешной валидации асептического процесса продукт (материалы, компоненты и др.), обрабатываемый в асептических условиях, а также любое оборудование, емкости или поверхности (например, резервуары, трубопроводы, установки наполнения), которые способны контактировать с простерилизованным продуктом (материалами), следует предварительно подвергнуть стерилизационной обработке, прошедшей валидацию. При любом процессе асептического наполнения (асептического розлива) является важным обеспечение целостности системы упаковка (укупорка). Для обеспечения стерильности продукта, предназначенного быть стерильным, процесс стерилизации и операции по наполнению и укупориванию в асептических условиях следует валидировать. Цель процесса стерилизации может быть не достигнута, если стерильные компоненты продукта (лекарственный препарат, контейнер и компоненты укупорки) соединяются вместе в условиях, при которых возможна их контаминация. Аналогичным образом стерильность продукта нарушается, если элементы продукта не являются стерильными во время их сборки.

156. При выполнении валидации асептического процесса учитывают следующие общие условия подготовки, проведения и оценки результатов испытаний:

все испытания следует проводить в соответствии с подробными, предварительно разработанными планами (протоколами) испытаний;

персонал, проводящий валидационные испытания и участвующий в испытательных прогонах, должен быть соответствующим образом подготовлен, квалифицирован и компетентен в выполнении возложенных на него задач;

все данные (результаты испытаний), полученные во время испытаний следует рассматривать в соответствии с установленным производителем порядком и утверждать после их сопоставления с предварительно установленными критериями приемлемости;

для выполнения всех испытаний следует использовать пригодные средства измерений, оборудование, инструменты и валидированные методики испытаний;

для выполнения всех испытаний необходимо иметь в распоряжении производителя соответствующие чистые помещения, системы подготовки воздуха, газов и других производственных сред, программу их текущего контроля и мониторинга;

все производственное оборудование должно быть соответствующим образом установлено, квалифицировано и обслуживаться в соответствии с документально оформленными процедурами.

157. Если условия, указанные в [пункте 156](#) настоящего Руководства контролируются производителем надлежащим образом, асептический процесс допускается валидировать методом моделирования асептического процесса.

158. Асептический процесс валидируют повторно через установленные интервалы времени. Следует иметь полную и подробную документацию для того, чтобы описать и подтвердить валидацию асептического процесса.

Валидация процесса стерилизующей фильтрации растворов

159. Стерилизация фильтрацией является общим методом стерилизации растворов лекарственных препаратов, производимых в асептических условиях. Следует выполнить аттестацию фильтров стерилизующего уровня, чтобы подтвердить воспроизводимое удаление жизнеспособных микроорганизмов из раствора и способность фильтров получать на выходе стерильный раствор. Такие фильтры, как правило, имеют номинальный размер пор 0,20 - 0,22 мкм или менее. Независимо от фильтра (или комбинации нескольких используемых фильтров), валидация процесса фильтрации включает в себя:

микробиологические испытания для имитации условий наихудшего случая;

микробиологическую оценку фильтруемого материала;

оценку результатов испытаний на целостность используемых фильтров. В качестве признанных и наиболее применяемых методов испытаний на целостность фильтра (фильтров) используются методы прямого потока и определения значения "точки пузырька".

160. Валидационные испытания фильтра проводятся в таких условиях наихудшего сценария, как максимальное время работы фильтра и максимальное давление. Для выполнения условий наихудшего сценария при проведении испытания удерживающих свойств мембраны фильтра следует включить в испытания фильтры, имеющие экспериментально измеренные значения "точки пузырька" вблизи предельного значения, установленного изготовителем фильтра, и отраженного в спецификации фильтра. Такие фильтры обладают наиболее слабой способностью удерживать микроорганизмы и моделируют самые неблагоприятные условия процесса фильтрации тестового раствора с внесенной в него суспензией тестовых микроорганизмов.

161. При разработке плана валидации учитываются следующие критические факторы, влияющие на эксплуатационные характеристики фильтров и процесс стерилизующей фильтрации:

вязкость и поверхностное натяжение фильтруемого раствора;

осмоляльность фильтруемого раствора;

pH фильтруемого раствора;

температура и совместимость фильтруемого раствора (или компонентов состава раствора) с самим фильтром;

давление при фильтрации;

скорость потока фильтруемого раствора;

максимальное время использования фильтра;

стойкость фильтра (фильтров) к механическим нагрузкам и гидравлическим ударам.

162. После завершения валидационных испытаний в лабораторных условиях, включающих моделирование самых неблагоприятных условий фильтрации, и получения удовлетворительных результатов, осуществляется заключительная стадия валидации, во время которой подтверждаются свойства фильтра и фильтрационной системы в целом в производственных условиях. На этой стадии проводится стерилизующая фильтрация 3 серий лекарственного препарата при обычных рабочих режимах и обычной (а не специально созданной) микробной обсемененности исходного раствора и выполняется контроль стерильности фильтра.

Биологические испытания фильтров

163. Номинальный размер пор фильтрующего материала не является показателем удерживающей способности фильтра или его стерилизующего уровня. Фильтр может быть квалифицирован как стерилизующий, если он обеспечивает на выходе получение стерильного фильтрата после фильтрования тестового раствора с микробиологической нагрузкой в виде клеток *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) внесенных в количестве не менее 10^7 КОЕ/см² эффективной площади фильтра. Данные микроорганизмы при надлежащих условиях культивирования являются одними из самых мелких бактерий (средний диаметр приблизительно 0,3 мкм), что является важным, для надлежащего испытания номинальной пористости фильтра в 0,22 мкм и менее, имитируя размер самых мелких бактерий, которые могут присутствовать в виде загрязнения в продукте. В определенных случаях допускается проводить испытания удерживающей способности фильтров, используя изоляты из бионагрузки при обосновании эквивалентности такого испытания или предпочтительности по сравнению с испытаниями с использованием *Brevundimonas diminuta*.

164. Прямая инокуляция тестовой суспензии микроорганизмов в состав жидкого лекарственного препарата позволяет оценить эффект действия лекарственного препарата на материал фильтра и микроорганизмы. Однако прямая инокуляция часто невозможна из-за собственной антимикробной активности фильтруемого раствора лекарственного препарата. При достаточном обосновании, воздействие компонентов лекарственного препарата на целостность фильтра может оцениваться соответствующими альтернативными методами. В этом случае жидкий лекарственный препарат фильтруют через стерилизующий фильтр, имитируя условия наихудшего случая, а затем при тех же условиях фильтруют взвесь тестовой культуры

микроорганизмов в растворе, содержащем соответствующим образом модифицированный лекарственный препарат (то есть в растворе, не содержащем консервантов или других антимикробных компонентов лекарственного препарата). Любое отклонение от условий наихудшего случая при использовании реального продукта и условий его обработки следует обосновать.

165. При разработке плана валидационных испытаний стерилизующей фильтрации следует учесть воздействие экстремальных факторов на способность фильтра давать на выходе стерильный фильтрат. Проверка фильтров проводится с использованием условий наихудшего сценария, таких как максимально возможное давление и время эксплуатации фильтра. Не является обязательным условие проводить валидационные испытания стерилизующей фильтрации, включая провокационное микробиологическое испытание, в производственной зоне. Испытания в условиях лаборатории должны максимально точно имитировать условия реальной производственной зоны.

Оценка совместимости фильтра и системы фильтрации с продуктом

166. Безопасность фильтра и фильтрационной системы следует оценивать биологическими и химическими методами, чтобы убедиться, что они не выделяют нежелательных веществ и механических частиц в проходящие через них жидкости или газы. Если в фильтре (фильтрационной системе) используются полимеры, то для каждого вида полимера следует иметь результаты контроля биологической безопасности материалов. Следует также выполнить оценку фильтров на присутствие эндотоксинов. Изготовители фильтров, как правило, выполняют такие исследования, используя в качестве наиболее распространенного растворителя воду. Результаты испытаний, представляемые изготовителем (поставщиком) фильтров, должны соответствовать как минимум требованиям по содержанию эндотоксинов, установленным фармакопейными требованиями к воде для инъекций.

167. Пользователь фильтров должен подтвердить отсутствие посторонних соединений в фильтрате, применяя такие аналитические методы, как измерение содержания общего органического углерода; Фурье - спектроскопия; высокоэффективная жидкостная и газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором и др.

168. Испытание на экстрагируемые вещества проводится в более жестких условиях по сравнению с рабочим режимом фильтра (фильтрационной системы) (например, многократная циркуляция небольшого объема продукта или модельного раствора через фильтр при температуре, близкой к верхнему рабочему пределу фильтра). Кроме того, все контактирующие с жидкостью компоненты отдельного фильтра и всей фильтрационной системы испытываются на совместимость с фильтруемым раствором. Оценка совместимости фильтра (фильтрационной системы) и продукта не должна ограничиваться только оценкой характеристик мембран или фильтров. Производственное оборудование следует осмотреть в целях выявления следов коррозии в трубопроводах, клапанах, сварных швах и насосах (если применимо), при изучении совместимости фильтрационной системы и продукта.

Подтверждение целостности фильтра в процессе эксплуатации

169. Следует подтвердить способность фильтра или его корпуса сохранять целостность при стерилизации и прохождении через него газа или жидкости (в том числе при изменении давления или потока газа (жидкости)). Испытание целостности фильтра проводится до фильтрации и после фильтрации, для того чтобы обнаружить любые неплотности или перфорации, которые могли образоваться во время технологического процесса.

170. Во время валидации фильтров следует установить количество циклов очистки (стерилизации) фильтров и количество серий фильтруемого продукта для каждого типа фильтров. В идеальном случае один набор (комплект) фильтров стерилизующего уровня следует использовать при производстве только одной серии продукта.

171. При валидации процесса стерилизующей фильтрации, фильтрацию проводят в течение того же периода времени и в тех же условиях, при которых осуществляется реальная стерилизующая фильтрация в процессе производства. Во время валидации следует установить время, затрачиваемое для фильтрации известного объема раствора и перепад давления, создаваемый на фильтре. Любые значительные отклонения от данных параметров в процессе производства следует зафиксировать и исследовать.

172. После того, как процесс стерилизующей фильтрации успешно валидирован для данного вида продукта, процесса производства и фильтра, следует проверить, что замена фильтров стерилизующей установки идентичными фильтрами (мембранами или картриджами) не повлияет негативно на стерильность продукта.

Валидация процесса лиофилизации

173. Составными частями валидации процесса лиофилизации являются:

имитация процесса,

валидация очистки;

испытания продукта во время рутинного производства.

174. Валидацию процесса лиофилизации выполняют после квалификации монтажа и функционирования лиофильной установки, во время которых следует проверить:

целостность лиофильной установки (включая испытания на утечку);

работу системы контроля температуры в камере лиофильной установки;

распределение температуры в камере лиофильной установки;

последовательность операций цикла лиофилизации.

175. Во время валидации процесса лиофилизации испытанию и контролю подлежат следующие элементы процесса:

перемещение продукта в лиофильную установку и из нее;

укупоривание флаконов;

стерилизация лиофильной установки;

стерилизация передаточных устройств (кассет или поддонов);

дезинфекция передаточных устройств (кассет или поддонов).

176. Во время валидации процесса лиофилизации следует изучить факторы, приводящие к условиям наихудшего сценария и установить их параметры:

максимальный интервал времени между повторными стерилизациями лиофильной установки;

максимальный интервал времени между стерилизацией установки и лиофилизацией продукта;

максимальное количество загружаемых кассет или поддонов, продолжительность операций загрузки, продолжительность стадии лиофильной сушки.

177. Во время валидации процесса лиофилизации проверяются все конфигурации загрузки камеры лиофильной установки, которые могут применяться в текущем процессе производства с учетом конструктивных особенностей камеры лиофильной установки. Также, проверяется наличие непосредственного контакта с охлаждаемой поверхностью кассеты или поддона во всех точках для обеспечения равномерного замораживания продукта и образования однородных "кусков льда" в каждом контейнере. Разница температуры охлаждающей и нагревающей среды на входе и выходе из полок лиофильной камеры должна быть минимальной. Это достигается путем равномерной загрузки кассет или поддонов и достаточной циркуляцией среды теплоносителя. Низкая температура, которая поддерживается в кассетах или поддонах на стадии замораживания, подбирается исходя из физико-химических свойств лекарственного средства. Следует регистрировать электрическое сопротивление продукта для оценки степени его кристаллизации или рекристаллизации и использовать данный показатель в качестве переменного параметра управления технологическим процессом.

178. Испытания с использованием метода моделирования асептического процесса должны имитировать ход технологического процесса производства лекарственного препарата и условия окружающей производственной среды, включая следующие этапы:

наполнение емкости (контейнера) продуктом;

предварительное надевание колпачков (пробок) на контейнер;

перемещение контейнеров к лиофильной установке, их загрузку и выгрузку;

выдержку контейнеров в лиофильной установке;

процесс вакуумирования контейнеров, плотное укупоривание контейнеров пробкой за счет давления противня или полки.

179. Наполнение контейнеров средами должно имитировать процесс лиофилизации настолько это возможно, за исключением стадии замораживания содержимого контейнера. Фактического замораживания или "закипания" жидкой питательной среды следует избегать. Во время выполнения установленных процедурами валидации работ по наполнению контейнеров питательными средами следует учесть все ручные манипуляции и неотъемлемые вмешательства, включая удаление крышек противней или поддонов в камере при загрузке флаконов и ампул, установку температурных датчиков и разгрузку камеры и др.

180. Лيوфилизированный продукт следует подвергнуть испытаниям для подтверждения его соответствия следующим установленным показателям:

стерильность;

стабильность;

содержание остаточных растворителей;

способность к растворению;

внешний вид;

активность;

однородность.

181. Испытания следует выполнять согласно установленному производителем плану отбора проб.

Параметры контроля и маршрут процесса лиофилизации

182. Поскольку во время процесса лиофилизации воздух из камеры удаляется, а затем вновь в нее подается, места ввода патрубков удаления и подачи воздуха оснащают стерилизующими фильтрами. Если предусмотрена подача других газов (например, азота, углекислого газа) для сброса вакуума или защиты продукта, то линии ввода этих газов также следует оснастить стерилизующими фильтрами.

183. Чтобы подтвердить способность оборудования обеспечивать контроль и поддерживать надлежащие параметры процесса лиофилизации (давление, температуру, время), а также обеспечить надежное воспроизведение допустимого уровня влажности в готовом продукте, следует проводить анализ содержания влаги в готовом продукте и оформлять его результаты в письменном виде. Отклонения в обеспечении требуемого уровня влажности в готовом продукте могут привести к тому, что готовый продукт будет иметь меньшую активность и стабильность, чем это установлено в спецификации (нормативном документе по качеству) и в информации о лекарственном препарате.

184. Планировочное решение помещения, в котором располагается оборудование наполнения, лиофилизации и укупоривания, должно быть выполнено так, чтобы перемещение открытого продукта в нем было сведено до минимума.

Перемещение в лиофильную установку

185. Валидация перемещения продукта в лиофильную установку и извлечения из нее включает в себя:

квалификацию помещений и локальных производственных зон с однонаправленным потоком фильтрованного воздуха путем использования физических и микробиологических методов;

аттестацию персонала, принимающего участие в данном процессе, с использованием микробиологических тестов;

использование метода моделирования асептического процесса при имитации реальных технологических процессов и условий перемещения продукта, исключая операцию лиофилизации.

Очистка, дезинфекция и стерилизация лиофильной установки

186. Следует должным образом проводить очистку и дезинфекцию внутренних поверхностей лиофильной установки, включая линии стока водного конденсата. Процедуры очистки и дезинфекции лиофильной установки следует валидировать.

187. Лيوфильная установка должна проходить стерилизацию через определенные интервалы времени. Эти интервалы могут зависеть от вида производимого продукта или других факторов, и устанавливаются при валидации. Следует определить максимально допустимый интервал времени между стерилизацией и началом нового цикла лиофильной сушки.

188. Методы стерилизации лиофильных установок следует валидировать. Предпочтительными являются методы стерилизации паром или газом. Валидация стерилизации лиофильной установки включает в себя:

установление однородности температуры стерилизации;

определение "холодных пятен";

подтверждение воспроизводимости результатов стерилизации.

189. Физические методы контроля результатов стерилизации могут быть обоснованы микробиологическими методами контроля результатов стерилизации с использованием биологических индикаторов. Биологические индикаторы следует размещать в точках возможных воздушных "карманов" или в точках вероятного скопления конденсата.

190. Программа мониторинга процесса лиофилизации, в том числе регулярное проведение испытаний имитации производственного процесса, включает в себя все валидируемые параметры.

Валидация процессов стерилизации

191. Процессы стерилизации продукта, упаковочных материалов, оборудования, одежды, вспомогательных принадлежностей (далее - процессы стерилизации) разрабатываются с учетом

природы стерилизуемых материалов, влияния температуры и продолжительности стерилизации на стабильность продукта (устойчивость материалов). Основными методами стерилизации являются термическая стерилизация с использованием в качестве стерилизующих агентов пара и сухого жара.

192. Сухожаровая стерилизация используется для стерилизации и депирогенизации компонентов первичной упаковки, термоустойчивых мазей и масел, твердых субстанций и вспомогательных веществ, некоторого оборудования и непористых материалов.

Разработка цикла стерилизации

193. Допускаются разные подходы к разработке циклов стерилизации. Это обусловлено разной устойчивостью стерилизуемых материалов к термической обработке.

194. Метод многократного уничтожения микроорганизмов (избыточной обработки) представляет собой самый простой метод с точки зрения проведения его валидации, но при этом стерилизуемый объект получает избыточное количество тепла, что может повлиять на его физико-химические свойства и стабильность. Противоположным подходом является использование минимально необходимой тепловой обработки, с использованием данных по реальной бионагрузке. Для валидации такого процесса стерилизации требуется значительно больше времени и ресурсов. Также может применяться комбинированный метод валидации с использованием бионагрузки (биологического индикатора), сочетающий преимущества подходов, описанных в настоящем пункте.

195. На процесс термической стерилизации влияют 3 основных фактора:

температура;

время;

устойчивость микроорганизмов.

Для совместного анализа этих переменных в единой системе, которая позволяет оценить способность к тепловому уничтожению микроорганизмов в конкретном стерилизационном цикле, используются следующие основные показатели:

D - время в минутах, необходимое для снижения численности микробной популяции определенного штамма микроорганизмов при заданной температуре на величину в 1,0 десятичного логарифма (то есть со 100% до 10% от первоначальной численности микроорганизмов);

F - эквивалентное время, необходимое для уничтожения специфицированного количества микроорганизмов с заданными характеристиками их терморезистентности (показатель Z), при данной температуре обработки (t);

F₀ - эквивалентное время, пересчитанное для температуры 121,11 °C, показателя Z = 10 °C при заданной величине показателя D₁₂₁, рассчитываемое по формуле:

$$F_0 = D_{121} (\lg N_0 - \lg N)$$

где:

$\lg N_0$ - десятичный логарифм численности микробной популяции до стерилизации;

$\lg N$ - десятичный логарифм численности микробной популяции после цикла стерилизации;

Z - изменение температуры в градусах, необходимое для изменения в 10 раз показателя D , определенного при температуре 121,11 °C (D_{121}).

196. Использование показателей D , F и Z позволяет сравнивать эффективность различных стерилизационных циклов в фармацевтическом производстве и является приемлемым способом подтверждения критериев валидации и эффективности процесса стерилизации.

197. Поскольку стерилизация является вероятностным процессом в отношении гибели микроорганизмов, следует учитывать вероятность выживания микроорганизмов в стерилизуемом объекте - уровень гарантии стерильности (вероятность контаминации). Приемлемым считается уровень гарантии стерильности (вероятность контаминации) не более 10^{-6} . Этот показатель используется в концепции валидации процесса стерилизации. Если известны уровень первоначальной контаминации и устойчивость организмов к условиям стерилизации, можно рассчитать вероятность их выживания при заданных условиях. Задача валидации заключается в тщательной оценке условий стерилизации и использовании известной бионагрузки для проверки того, что в процессе стерилизации достигается необходимый уровень гарантии стерильности (вероятности контаминации).

198. Метод избыточной обработки используется, если продукт может выдерживать избыточную тепловую обработку (для которой показатель $F_0 \geq 12$), без неблагоприятных для продукта последствий. Данный подход основывается на предположении, что процесс стерилизации должен обеспечить инактивацию высокой концентрации микроорганизмов, которая не обязательно соответствует реальной бионагрузке перед стерилизацией (то есть, учитываются условия наихудшего сценария). Данные по реальной бионагрузке и ее резистентности не применяются для определения необходимых показателей F_0 . При разработке цикла стерилизации методом избыточной обработки устанавливаются параметры цикла, гарантирующие, что самая холодная точка внутри загрузки получит такое количество тепла, которое обеспечит снижение числа микроорганизмов по крайней мере в 12,0 десятичного логарифма, для показателя D_{121} составляющего не более 1 мин (то есть для этой точки показатель $F_0 \geq 12$).

199. Подход, связанный с оценкой вероятности выживания микроорганизмов используется для недостаточно термоустойчивого продукта, а также для обеспечения более продолжительной стабильности продукта после стерилизации. Определение минимального показателя F_0 при использовании подхода с оценкой вероятности выживания микроорганизмов основывается на количестве микроорганизмов (бионагрузке), обнаруженном в данном продукте и их устойчивости к тепловой обработке.

200. При использовании метода избыточной обработки и метода с оценкой вероятности

выживания микроорганизмов следует провести изучение распределения и проникания тепла в камере стерилизатора, чтобы определить количество тепла, поступающее к наиболее медленно нагреваемой единице продукта в каждой загрузке. Валидационные испытания должны подтверждать, что эта единица продукта получает минимально необходимый показатель F_0 .

Валидация процессов стерилизации паром

201. Валидация процессов стерилизации паром заключается в выполнении всех программ стерилизации со всеми видами материалов (продуктов) и последующим расчетом эквивалентного времени стерилизации (показателя F_0) для различных участков загрузки, а также подтверждении стерильности загрузки по заложенным в нее биоиндикаторам и по микробиологическому анализу образцов из самой загрузки.

202. Валидация процесса стерилизации конкретной загрузки определенного вида стерилизуемых объектов является конечной стадией, подтверждающей пригодность разработанного цикла стерилизации, и осуществляется после выполнения стадий квалификации монтажа, функционирования и эксплуатации стерилизационного оборудования. Перед началом изучения проникания тепла в конкретную стерилизационную загрузку и выполнения испытаний с биологическими пробами следует проверить и квалифицировать стерилизационное оборудование.

203. Валидация процесса стерилизации включает в себя:

квалификацию стерилизатора;

валидацию режима стерилизации;

валидацию конфигурации загрузки.

Валидация процесса стерилизации выполняется в стандартном эксплуатационном режиме с загрузкой реальным материалом.

204. Изучение распределения тепла выполняется для того, чтобы определить изменения температуры по всей камере. Оно должно быть закончено до проведения изучения проникания тепла в загрузку. Эти испытания выполняются для пустой и загруженной камеры в соответствии с оформленными в письменном виде процедурами с использованием для получения результатов измерений температурных датчиков. Температурные датчики подлежат калибровке после 3 прогонов каждого цикла стерилизации. При валидации процесса стерилизации следует установить показатели однородности температуры, основанные на типе стерилизатора и специфических параметрах процесса.

205. Прогоны по изучению распределения тепла в пустой камере, как правило, выполняются во время квалификации функционирования оборудования. Эти прогоны выполняются с использованием максимального и минимального времени цикла стерилизации и температуры цикла стерилизации, специфицированных для валидируемого оборудования. Испытательные прогоны следует повторить не менее 3 раз для каждого предварительно установленного времени цикла стерилизации и температуры цикла стерилизации, для того, чтобы установить картину распределения тепла в камере, а также определить точки с самым медленным разогревом. Количество используемых температурных датчиков при изучении распределения тепла может

варьировать в зависимости от размера камеры стерилизатора, их местоположение фиксируется документально. Данные, полученные из всех прогонов, должны быть объединены в виде температурного профиля камеры и должны подтверждать равномерное распределение тепла по всей камере стерилизатора.

206. Изучение распределения тепла в загруженной камере стерилизатора проводится для подтверждения того, что самая холодная единица внутри предварительно определенной схемы загрузки (включая минимальную и максимальную загрузки) будет постоянно подвергаться достаточному летальному воздействию тепла (минимальной величины F_0).

207. Изучение проникания тепла проводится для каждого вида загрузки каждого стерилизационного цикла с использованием параметров стерилизации, установленных для рутинного производственного цикла. При изучении проникания тепла учитывается влияние следующих факторов:

размер и конструкция контейнеров;

материал, из которого изготовлены контейнеры;

вязкость раствора и объем наполнения контейнера (контейнер должен быть наполнен на максимальный объем раствором с тепловыми характеристиками, соответствующими наиболее медленно нагреваемому раствору, стерилизуемому в определенном цикле).

Датчики размещают в наиболее медленно нагреваемом участке расположения контейнеров (если это применимо на практике). Большинство из контейнеров также следует разместить в наиболее медленно нагреваемом участке камеры стерилизатора при данной схеме загрузки, определенном в ходе изучения проникания тепла. В зависимости от размера контейнера для идентификации его характеристик по прониканию тепла и определения "холодного пятна" может понадобиться проведение предварительного температурного картирования контейнеров температурными датчиками, помещенными внутри контейнера с продуктом.

208. После идентификации наиболее медленно нагреваемой единицы загрузки выполняется по меньшей мере 3 повторных прогона цикла стерилизации для подтверждения того, что необходимая величина F_0 для процесса стерилизации может быть воспроизводимо достигнута для всей загрузки. Процесс считается пригодным после того, как такое постоянство летального воздействия температуры на микроорганизмы было соответствующим образом подтверждено.

Валидация процесса при непосредственном контакте пара со стерилизуемой загрузкой

209. Процесс стерилизации некоторых материалов (одежды, резиновых пробок, полимерных трубок, съемных элементов оборудования с полостями и отводами) выполняется, как правило, с использованием насыщенного водяного пара. Критическими факторами этого процесса, которые подлежат оценке, являются:

чистота пара (поскольку происходит непосредственный контакт пара со стерилизуемыми поверхностями);

полнота удаления воздуха из загрузки;

герметичность камеры (при использовании стадии вакуумирования);

остаточная влажность простерилизованных материалов.

210. Производителю следует установить основные показатели качества пара и выполнить анализ конденсата чистого пара. С помощью подходящих испытаний выполняется дополнительная оценка соответствия характеристик пара его насыщенному состоянию.

Валидация стерилизации и целостности вентиляционных фильтров

211. При валидации стерилизации следует установить эффективность процесса стерилизации и подтвердить целостность вентиляционного фильтра стерилизатора. Эффективность стерилизации фильтра можно подтвердить выполнением инактивации спор *B. stearothermophilus*, внесенных путем прямой инокуляции на внутреннюю поверхность мембраны фильтра или путем использования индикаторных полосок, прикрепленных к поверхности фильтра.

212. Целостность фильтра следует оценивать после процесса паровой стерилизации любым из общепринятых методов испытания на целостность. Данные по продолжительности использования фильтра могут быть получены у изготовителя фильтров и подтверждены в реальных условиях эксплуатации фильтра.

Валидация процесса сухожаровой стерилизации (стерилизации с использованием сухого жара)

213. При выполнении валидации процесса сухожаровой стерилизации используются подходы и процедуры, аналогичные валидации процесса паровой стерилизации. Следует учитывать, что горячий воздух является менее эффективной средой для теплопередачи и оказания летального воздействия на микроорганизмы по сравнению с паром или другими видами влажного тепла.

214. Валидация сухожаровой стерилизации включает в себя:

проверку распределения тепла в камере стерилизатора;

проверку проникания тепла внутрь загрузки;

определение предстерилизационной бионагрузки и содержания эндотоксинов (при депирогенизации);

проверку целостности фильтров;

проведение провокационных испытаний с искусственным внесением эндотоксинов в обрабатываемые объекты.

215. Требования к разработке циклов стерилизации и квалификации сухожаровых стерилизаторов аналогичны требованиям для процессов стерилизации с использованием пара.

Дополнительными испытаниями для квалификации сухожаровых шкафов и туннелей является проверка:

- целостности НЕРА фильтров;
- скорости и равномерности циркуляционного потока воздуха;
- концентрации аэрозольных частиц в камерах.

216. При сухожаровой стерилизации должен достигаться такой же уровень гарантии стерильности (10^{-6}), как и для паровой стерилизации. Следует подтвердить, что процесс депирогенизации способен удалить большее количество эндотоксинов, чем их может изначально присутствовать в продуктах (материалах). Для валидации процессов депирогенизации взамен биоиндикаторов или изолятов бионагрузки используются стандартные пробы, содержащие известное количество эндотоксинов. Требования к количеству и размещению стандартных проб эндотоксинов аналогичны требованиям к биоиндикаторам. Обычным критерием эффективности процесса депирогенизации является снижение количества эндотоксинов *E. coli* на 3,0 десятичных логарифма, однако допускается валидировать процессы, в которых обеспечивается меньшая степень инактивации при условии, что производителем выполняется надлежащий контроль и мониторинг содержания эндотоксинов в продуктах (материалах).

217. Полученные в валидационных прогонах результаты (температурные профили при изучении распределения и проникания тепла, время разогрева и охлаждения, величина фактора тепловой пенетрации F_H) оцениваются по значениям их воспроизводимости с использованием общепринятых статистических методов. Следует подтвердить, что во всех прогонах для самого холодного участка загрузки достигается необходимое время эквивалентной стерилизационной обработки.

Валидация стерилизации и целостности вентиляционных фильтров

218. При валидации стерилизации следует установить эффективность процесса стерилизации и подтвердить целостность вентиляционного фильтра стерилизатора. Эффективность стерилизации фильтра можно подтвердить выполнением инактивации спор *B. stearothermophilus*, внесенных путем прямой инокуляции на внутреннюю поверхность мембраны фильтра или путем использования индикаторных полосок, прикрепленных к поверхности фильтра.

219. Целостность фильтра следует оценивать после процесса паровой стерилизации любым из общепринятых методов испытания на целостность. Данные по продолжительности использования фильтра могут быть получены у изготовителя фильтров и подтверждены в реальных условиях эксплуатации фильтра.

Испытание целостности системы упаковки (укупорки)

220. Упаковка, которая допускает проникновение воздуха или микроорганизмов в контейнер, не является подходящей для стерильного лекарственного препарата. Любая поврежденная или дефектная упаковка продукта, подвергшегося заключительной герметизации должна быть обнаружена и удалена путем визуального или аппаратного осмотра.

221. Следует удостовериться в целостности системы упаковки (укупорки) путем проведения валидации процесса укупоривания.

222. Автоматизированная операция укупоривания наполненных емкостей представляет собой критический фактор асептического процесса (например, для флаконов критической стадией является обжим колпачков, поскольку эта операция может вызвать разрушение пробок).

Валидация процесса дезинфекции

223. Для дезинфицирующих средств и процедур (методов) следует выполнить оценку пригодности, эффективности и ограничений в их применении. Эффективность дезинфицирующих средств и процедур (методов) дезинфекции определяют по их способности к инаktivации потенциальных контаминантов с поверхностей.

224. Для предупреждения заноса загрязнения используются стерильные дезинфицирующие средства. Обращаться с дезинфицирующими средствами следует надлежащим образом, они должны храниться в подходящих (стерильных) емкостях и использоваться не дольше, чем предварительно установленный период времени, указанный в оформленной в письменном виде процедуре. Повседневно применяющиеся дезинфицирующие средства должны быть эффективными в отношении нормальной вегетативной микрофлоры, обнаруженной на производственном участке. Большинство обычных дезинфицирующих средств неэффективны в отношении спор (например, 70% изопропиловый спирт неэффективен против спор *Bacillus* spp.). Научно обоснованный план применения дезинфицирующих средств включает в себя также применение спороцидного средства, используемого в соответствии с документально оформленным графиком и в тех случаях, когда результаты контроля окружающей производственной среды указывают на наличие спорообразующих организмов.

225. Процедуры дезинфекции для обеспечения их воспроизводимости следует описать подробно (приготовление рабочих растворов, последовательность обработки объектов, время экспозиции дезинфицирующего средства и др.). После того, как процедуры разработаны, следует провести оценку их пригодности, используя программу мониторинга окружающей производственной среды. При появлении необычных результатов микробиологического контроля или необычной устойчивости микроорганизмов проводят и оформляют в письменном виде расследование по обнаружению источника загрязнения. Если это обоснованно и связано с неблагоприятными тенденциями выявления загрязнения микроорганизмы следует исследовать на чувствительность к действию дезинфицирующих средств, применяемых в чистом помещении, в котором были выделены эти микроорганизмы.

Моделирование асептического процесса

226. Валидация всех проводимых в асептических условиях процессов заканчивается испытанием, моделирующим эти процессы с использованием питательной среды. Моделирование асептических процессов с использованием питательной среды должно максимально полно имитировать все технологические операции с продуктом и компонентами первичной упаковки после их стерилизации. Заполненные питательной средой герметизированные контейнеры подвергаются инкубированию для обнаружения в них микробной контаминации. На основании полученных результатов определяется вероятность контаминации для каждой данной единицы

лекарственного препарата во время выполнения реальных технологических асептических процессов. Данные по контролю окружающей производственной среды являются составной частью валидации асептического процесса.

227. Основной план валидации асептического процесса должен гарантировать, что асептические процессы оцениваются производителем как минимум, каждые 6 месяцев. Производитель, исходя из реальных условий производства, должен принять решение о том, требуется ли проводить испытания по моделированию асептического процесса в большем объеме и чаще, чем рекомендуется в настоящем Руководстве.

228. Первоначальные и последующие испытания по моделированию асептического процесса различаются по объему. Первоначальное моделирование асептического процесса включает в себя не менее 3 последовательных удовлетворительных прогонов моделирования асептического процесса для каждой рабочей смены персонала и должно быть завершено до начала рутинного производства лекарственного препарата. Первоначальные испытания проводятся в том числе:

для новых асептических процессов;

для нового оборудования;

после критических изменений в асептическом процессе в оборудовании или производственной среде (например, значительные изменения в составе персонала рабочей смены; изменения оборудования, непосредственно контактирующего с продуктом, модификации HVAC - системы).

229. Последующие испытания по моделированию асептического процесса состоят не менее чем из 1 удовлетворительного прогона моделирования асептического процесса для каждой смены персонала и проводятся для:

периодического контроля асептических условий;

контроля после менее критических изменений в асептических процессах, оборудовании или окружающей производственной среде;

контроля, в случае если производственная линия простаивала более 6 месяцев.

230. Последующие испытания по моделированию асептического процесса следует проводить для каждой смены персонала и каждой производственной линии, по крайней мере, 2 раза в год при условии, что не произошло никаких изменений в рутинных производственных процессах, и не было превышено ни одного предела уровня действия.

231. При превышении предела уровня действия проводится повторная валидация асептического процесса.

232. Если процесс наполнения продуктом продолжается в течение длительного периода времени, испытание путем моделирования процесса должно выполняться в течение всего стандартного периода наполнения (также допускается обоснование других моделей). Для того чтобы избежать наполнения слишком большого количества первичных упаковок (контейнеров),

обычно считается приемлемым выполнять прогон в течение обоснованного промежутка времени, если в результате такого допущения не уменьшается достоверность имитации. Продолжительность моделирования асептического процесса должна определяться промежутком времени, включающем все манипуляции и вмешательства в него.

233. Следует учитывать, что инертные газы препятствуют росту аэробных микроорганизмов. Поэтому при моделировании асептического процесса для снятия вакуума следует использовать стерильный фильтрованный воздух взамен инертных газов. В тех случаях, когда при производственном мониторинге или контроле стерильности обнаруживаются анаэробные микроорганизмы, для моделирования асептического процесса может использоваться инертный газ, поскольку он поддерживает рост анаэробных микроорганизмов.

234. Выбор питательной среды осуществляют с учетом лекарственной формы лекарственных препаратов, а также прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации. Выбранная питательная среда должна стимулировать рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов. При моделировании асептического процесса все действия с питательной средой должны как можно более точно воспроизводить действия, выполняемые с реальным продуктом. На основании полученных результатов определяется вероятность контаминации единичной первичной упаковки лекарственного препарата во время реальных производственных операций (например, запуск и настройка производственной линии, добавление стерильных ингредиентов, асептические соединения, наполнение (розлив), укупорка).

235. При моделировании асептического процесса проводят такой же мониторинг окружающей производственной среды и персонала, как при производстве продукта.

236. Элементы моделирования асептического процесса рассматриваются в [приложении N 2](#) к настоящему Руководству.

Интерпретация результатов испытаний по моделированию асептического процесса

237. Производителю следует установить пределы уровня тревоги и уровня действия для моделирования асептического процесса каждого размера серии лекарственного препарата.

238. Полученные в результате испытаний уровни контаминации, превышающие установленные пределы, подлежат расследованию. В этом случае следует провести повторные испытания. Превышение предела уровня тревоги, которое произошло дважды, следует расценивать как превышение предела уровня действия. Производителю следует указать в стандартной операционной процедуре, что необходимо предпринять в таких случаях.

239. Все контаминирующие микроорганизмы, независимо от того были или не были превышены пределы уровней тревоги или уровней действия, следует идентифицировать, по меньшей мере, до установления их рода, а если это осуществимо на практике, то до установления их вида для определения возможного источника загрязнения.

240. Если асептические процессы не выдержали испытание по моделированию асептического процесса, для прослеживания точной причины контаминации и оценки ее последствий проводят

анализ записи всех отклонений во время испытания по моделированию асептического процесса. При расследовании каждого случая контаминации следует оценить влияние этой контаминации на промышленные серии лекарственных препаратов, произведенные на линии с момента последнего успешного фасования (розлива) питательных сред до момента выявленного случая контаминации. Следует определить порядок действий с данными сериями.

241. Критерии для интерпретации результатов испытаний по моделированию асептического процесса используются в соответствии с [приложением N 1](#) к Правилам надлежащей производственной практики.

242. При любом количестве наполненных первичных упаковок периодические случаи контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения и подлежат расследованию.

243. Для продуктов, которые подвергаются асептической обработке на ранних этапах производственного процесса, исследования моделирования асептического процесса, охватывающие этапы до наполнения и укупорки, должны быть спланированы так, чтобы учитывать все условия, манипуляции с продуктом и вмешательства, которые могут оказать влияние на стерильность продукта. Моделирование асептического процесса, включая ранние этапы, должно продемонстрировать, что меры контроля производственного процесса пригодны для защиты продукта во время производства. Такие исследования должны включать все манипуляции с продуктом, добавления и процедуры, предусматривающие взаимодействие контактирующих с продуктом поверхностей с производственной средой. Исследования должны включать условия наихудшего случая, такие как максимальная продолжительность открытых операций и максимальное число задействованных операторов. При этом моделирование асептического процесса не обязано отражать точное полное время производства при условии, что манипуляции, реализуемые во время производства, отражены должным образом.

Также важно включить в исследования моделирования асептического процесса хранение нерасфасованных фармацевтических субстанций или продукта, а также транспортировку на другие производственные участки. Например, необходимо гарантировать целостность емкости с нерасфасованным продуктом в течение установленного времени хранения. Перемещение реакторов со стерильным нерасфасованным продуктом подлежит моделированию в рамках испытания наполнения средами.

Х. Асептические процессы

Приготовление растворов

244. Приготовление растворов, как правило, является стадией, предшествующей асептическому процессу. Раствор лекарственного продукта, поступающий в критическую зону асептического производства, должен быть стерильным. Одним из способов получения стерильного раствора лекарственного продукта является его приготовление из стерильных ингредиентов или, в случае использования нестерильных субстанций и других нестерильных ингредиентов проведение последующей стерилизующей фильтрации смешанных ингредиентов. Если стерилизующая фильтрация по ряду причин невозможна, для приготовления растворов следует использовать стерильные субстанции и другие ингредиенты.

245. Процесс приготовления и хранения нерасфасованных растворов следует тщательно контролировать для предотвращения повышения уровня загрязнения микроорганизмами и эндотоксинами. Приготовление растворов должно проводиться в чистых помещениях не ниже класса С. Следует минимизировать возможность контаминации раствора, если раствор должен храниться некоторое время до фильтрации.

246. Для транспортирования растворов по трубопроводам следует использовать отфильтрованный через фильтры стерилизующего уровня сжатый воздух или азот. Рекомендуется избегать применения насосов вследствие потенциальных проблем с их герметичностью и риска возможного попадания твердых частиц в раствор.

247. Следует определить бионагрузку приготовленных растворов перед их стерилизующей фильтрацией. **Правила** надлежащей производственной практики не устанавливают количественных пределов содержания микроорганизмов в приготовленных растворах. Как правило, в качестве нормативного значения следует использовать величину 10 КОЕ/100 мл раствора (с учетом объема раствора фильтруемого через один фильтр). Для определения бионагрузки используется фармакопейный метод мембранной фильтрации, с валидацией полноты нейтрализации антимикробного действия компонентов раствора.

Фильтрация в технологическом процессе

248. При производстве стерильного продукта методом выбора стерилизации является стерилизация продукта в герметизированной первичной упаковке. Если такая стерилизация невыполнима, то перед асептическим наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную первичную упаковку, их следует пропускать через стерильный фильтр (фильтры) с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтр (фильтры) с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такой фильтр (фильтры) может задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы.

249. Поскольку при стерилизующей фильтрации существует потенциальный дополнительный риск контаминации продукта по сравнению с другими способами стерилизации непосредственно перед асептическим наполнением целесообразно проводить повторную фильтрацию через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию осуществляют как можно ближе к месту наполнения (фасования).

250. Целостность стерилизующего фильтра проверяют перед применением фильтра и сразу же после его использования. Использование одного и того же фильтра в течение более, чем 1 рабочего дня (смены) следует подтвердить результатами валидации.

251. Сразу после использования следует также подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров следует подтверждать через установленные производителем промежутки времени.

252. При валидации устанавливаются и подтверждаются следующие условия процесса фильтрации:

время выдерживания (хранения) раствора до проведения фильтрации и влияние условий

такого хранения на бионагрузку;

время фильтрации раствора (общее время контакта фильтра с раствором);

максимальное допустимое число повторных фильтраций;

скорость фильтрации раствора;

фильтруемый объем раствора;

температура фильтрации раствора;

перепад давления на фильтре.

253. В протоколе производства серии следует указать бионагрузку до проведения фильтрации раствора и номер партии (серии) фильтра (присвоенный изготовителем фильтра). Концентрация микроорганизмов в стерилизуемом растворе 10 КОЕ/100 мл в большинстве случаев считается допустимой. Если это условие не соблюдается, следует провести предварительную фильтрацию через удерживающий микроорганизмы фильтр, чтобы достичь достаточно низкого уровня исходной бионагрузки.

254. В асептическом процессе рекомендуется проводить мониторинг бионагрузки для подтверждения того, что реальная (фактическая) бионагрузка не включает в себя микроорганизмы, размер и (или) концентрация которых снизит уровень обеспечения стерильности. Реальная (фактическая) бионагрузка растворов, подлежащих фильтрации, не должна содержать микроорганизмы меньших размеров и в большей концентрации, чем микроорганизмы в провокационной нагрузке, применявшейся при валидации.

255. Интервал времени от окончания фильтрации и до начала наполнения (розлива) не должен превышать установленного при валидации максимально допустимого предела.

Асептическое наполнение (асептический розлив)

256. Асептическое наполнение (асептический розлив) продукта выполняется в критической асептической производственной зоне с локальной защитой от микробного загрязнения путем применения изоляторов или устройств, обеспечивающих подачу однонаправленного потока стерильного воздуха, способного эффективно вытеснять микробные загрязнения, попадающие в продукт извне или образующиеся внутри зоны асептического наполнения (асептического розлива). Эксплуатацию изоляторов в асептическом процессе следует проводить в соответствии с [приложением N 1](#) к настоящему Руководству.

257. Стерильный раствор после фильтрации может собираться в герметичные емкости, присоединенные к дозирующим устройствам оборудования асептического наполнения (асептического розлива), или подаваться непосредственно к дозирующим устройствам асептического оборудования асептического наполнения (асептического розлива).

258. Все компоненты, контактирующие с продуктом, должны быть предварительно вымыты и стерилизованы перед их передачей в помещение наполнения. Для стеклянных контейнеров

(флаконы, ампулы и др.) предпочтительным методом является автоматическая машинная мойка с последующим прохождением через депирогенизационный туннель. Резиновые пробки следует подвергать валидированным циклам мойки и стерилизации в проходных паровых стерилизаторах с использованием стадий импульсного вакуумирования и высушивания.

259. Газы, контактирующие с продуктом и применяемые в том числе, для барботирования, насаивания или перекачивания продукта, должны стерилизоваться путем прохождения через гидрофобные фильтры стерилизующего уровня с номинальным размером пор не более 0,22 мкм.

260. Все находящиеся в помещении наполнения (розлива) растворы и компоненты первичной упаковки следует хранить в герметичных контейнерах. Вскрытие контейнеров проводится под защитой однонаправленного потока стерильного воздуха.

261. До начала асептического наполнения (асептического розлива) следует проверить наличие установленного перепада давления между помещением наполнения (розлива) и смежными с ним помещениями.

262. Сборка стерильных компонентов оборудования асептического розлива и соединение трубопроводов выполняется с соблюдением правил асептики под защитой однонаправленного потока стерильного воздуха.

263. Во время процесса асептического наполнения (асептического розлива) следует избегать избыточного пенообразования в продукте, поскольку это может привести к загрязнению верхней части ампул и (или) флаконов продуктом, попаданию раствора под пробки флаконов с последующей кристаллизацией продукта под пробкой или обугливанием стенок ампул во время их запаивания.

264. Следует регулярно контролировать скорость однонаправленного потока воздуха. Во время производства каждой серии продукта при работающем конвейере и оборудовании асептического наполнения (асептического розлива) проводится мониторинг концентрации аэрозольных частиц в критической асептической зоне (класс А).

265. Содержание микроорганизмов в воздухе, на критических поверхностях оборудования, руках и одежде персонала следует проверить сразу после окончания смены.

Лиофилизация

266. Процесс лиофилизации применяется для удаления растворителей из водных и неводных растворов для обеспечения большей стабильности продукта. Контейнеры с подлежащим лиофилизации продуктом во время процесса сушки остаются открытыми. Продукт следует защитить от загрязнения во время перемещения из зоны наполнения (розлива) в лиофильную установку, нахождения внутри морозильной камеры (сублиматора) и окончания процесса сушки до укупоривания.

267. Процесс лиофилизации разрабатывается применительно к определенному продукту и размеру серии этого продукта и включает в себя:

определение движения продукта во время технологического процесса;

порядок загрузки (разгрузки) камеры лиофилизатора и схемы загрузки камеры лиофилизатора.

268. Критическими параметрами технологического процесса являются установленные:

диапазоны температуры и давления;

показатели скорости замораживания;

интервалы времени выдерживания продукта при заданной температуре и заданном давлении.

269. Если требуется предварительное кондиционирование продукта, это должно быть установлено и оформлено в письменном виде производителем как составная часть процесса лиофилизации.

270. Для определения максимального периода выдерживания продукта (периода ожидания) между определенными стадиями технологического процесса исследуют следующие периоды между стадиями процесса лиофилизации:

интервал времени между началом асептического наполнения (асептического розлива) и началом цикла лиофилизации;

интервал времени между окончанием цикла лиофилизации и началом выгрузки продукта (для случаев, когда не предусмотрено плотное укуповоривание контейнеров до момента открывания камеры лиофильной установки);

интервал времени между стерилизацией лиофилизатора и началом нового цикла лиофилизации;

интервал времени между стерилизацией вспомогательных средств (поддоны, мешки, пинцеты и др.) и их использованием.

271. Перемещение контейнеров с продуктом к лиофилизатору и загрузка наполненных продуктом контейнеров, приспособлений и других предметов в камеру лиофилизатора осуществляется в критической производственной зоне. Это может достигаться путем использования:

закрытых или полужакрытых передаточных кассет;

камер с однонаправленным потоком воздуха, соответствующим классу А, или камер с избыточным давлением (для перемещения кассет);

однонаправленного потока воздуха, соответствующим классу А, над зоной загрузки.

272. Предпочтительным является использование автоматических или механических систем передачи контейнеров с продуктами.

273. Процесс лиофилизации продукта и период времени между завершением цикла лиофилизации и выгрузкой продукта после лиофилизации следует сократить, насколько это

ВОЗМОЖНО.

274. Сброс вакуума в лиофильной установке проводится стерильным газом (воздух, азот или другой пригодный газ, соответствующий фармакопейным требованиям), прошедшим фильтрацию через фильтры стерилизующего уровня.

275. Перемещение открытых контейнеров с лиофилизированным продуктом к оборудованию для их укупоривания проводится в критической производственной зоне.

276. В течение всего технологического процесса параметры этого процесса контролируются, поддерживаются в заданных пределах и регистрируются персоналом.

277. Во время перемещения продукта и его лиофилизации производителю следует выполнять мониторинг загрязнения окружающей производственной среды аэрозольными частицами и микроорганизмами.

278. Принадлежности, используемые для перемещения, загрузки и выгрузки продукта, дезинфицируют и (или) стерилизуют. Процедуры дезинфекции и (или) стерилизации этих принадлежностей следует валидировать.

279. Следует проводить очистку, дезинфекцию и стерилизацию внутренних поверхностей лиофильной установки, включая линии стока водного конденсата в лиофильной установке.

280. Если применяется ручная очистка, производителю следует установить подробные процедуры очистки, валидированные с использованием условий наихудшего случая, с учетом опыта текущей производственной деятельности и очистки оборудования. Процесс ручной очистки должен быть способен предотвратить загрязнение продукта химическими веществами и аэрозольными частицами во время лиофилизации и удалять любые остатки, которые могут создать барьер для контакта между стерилизующим агентом и поверхностью оборудования.

281. Предпочтительно применять автоматический процесс очистки с точки зрения его постоянства, надежности и безопасности.

282. Лيوфилизатор стерилизуют перед каждой загрузкой продукта или, при определенных обстоятельствах, после валидированного количества загрузок одного вида продукта перед очередным циклом загрузок, если работа оборудования и производство продукта осуществляется по принципу кампаний однопериодных циклов производства. Количество загрузок продукта в кампании должно быть точно определено и валидировано.

283. Следует установить максимально допустимый интервал времени между стерилизацией оборудования и началом очередного цикла лиофильной сушки.

284. Методы стерилизации лиофильных установок должны быть валидированы. При выборе метода стерилизации следует отдавать предпочтение методам стерилизации паром или газом. Следует обеспечить защиту лиофилизатора от загрязнения после его стерилизации. Эффективность такой защиты подтверждают во время валидации.

285. Если применяется автоматическая система плотного укупоривания флаконов, следует

стерилизовать шток механизма укупоривания, выдвигаемый в камеру.

Процесс "выдувание - наполнение - герметизация"

286. Процесс "выдувание - наполнение - герметизация" (Blow-Fill-Seal) - автоматизированный процесс, в котором емкости выдуваются, наполняются и герметизируются в непрерывном цикле. Этот производственный процесс не требует предварительной обработки контейнеров и компонентов укупорки, уменьшает неотъемлемое вмешательство персонала в производственный процесс и часто используется для наполнения и упаковывания офтальмологических (реже инъекционных) лекарственных форм лекарственных препаратов.

287. Работа типовых машин для процесса "выдувание - наполнение - герметизация" подразделяется на следующие стадии:

- нагрев пластичных полимерных гранул;
- выдавливание расплава в виде заготовки (в виде трубки состоящей из горячего полимера);
- отрезание заготовки высокотемпературным ножом;
- перемещение заготовки в узел выдувания-наполнения (оправка);
- раздувание заготовки до стенок оправки формы контейнера;
- наполнение сформованного контейнера жидким продуктом;
- удаление оправки формы контейнера;
- запаивание контейнера.

288. При использовании оборудования процесса "выдувание - наполнение - герметизация" в асептическом производстве учитываются следующие условия:

в типовых машинах для выполнения процесса "выдувание - наполнение - герметизация" имеются 3 критические зоны: выдувание емкостей, перенос емкостей и зона их наполнения;

открытая емкость в машине для выполнения процесса "выдувание - наполнение - герметизации" эквивалентна открытому контейнеру на линии;

в большинстве установок только зона наполнения защищена однонаправленным потоком воздуха, соответствующим зоне класса чистоты А.

289. Для реализации преимуществ процесса "выдувание - наполнение - герметизация" необходимо наличие функционирующего соответствующим образом процесса. Особое внимание следует уделить квалификации оборудования и практических навыков персонала. Исследованиями по валидации и квалификации должны охватываться критические элементы процесса, к которым относятся в том числе:

- стерилизация оборудования;

наполнение оборудования питательной средой;

стерилизация полимера;

удаление эндотоксинов;

оценка совместимости полимера с продуктом;

проверка целостности и герметичности контейнеров с продуктом;

контроль изменчивости массы единиц продукта.

290. Стерильность и апиrogenность продукта, изготовленного по процессу "выдувание - наполнение - герметизация", подтверждается соответствующими валидационными данными. Это может достигаться путем валидации условий процесса экструзии (температуры и времени), при которых в полимерном материале разрушается эндотоксиновая нагрузка для условия наихудшего случая. Выбор полимерного материала основывается на требованиях Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней - на требованиях фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза. Выбор и утверждение поставщиков полимерного гранулята проводит производитель лекарственного препарата.

291. Оборудование для процесса "выдувание - наполнение - герметизация" и окружающие его защитные барьеры проектируют таким образом, чтобы предотвратить возможность загрязнения извне. Для стерилизации оборудования конвейера, по которому движется продукт, следует использовать валидированный цикл стерилизации паром на месте (SIP). Любая поверхность, которая может служить потенциальным источником загрязнения стерильного продукта, должна быть стерильной.

292. При проектировании оборудования следует принять меры, направленные на снижение загрязненности окружающей производственной среды аэрозольными частицами. Контроль качества воздуха при использовании машин для процесса "выдувание - наполнение - герметизация" является критическим для производства стерильных лекарственных препаратов. Частицы, генерируемые во время экструзии заготовок, разрезания и процессов запайки контейнеров, являются потенциальными переносчиками микроорганизмов в открытые контейнеры до завершения операции их запаивания.

293. В трубопроводах установки стерилизации температурные датчики размещают в местах, подверженных блокировке (паровые дроссели и пластины входа), и в местах, где может накапливаться конденсат.

294. Дефекты в контейнерах и компонентах укупорки являются главной проблемой контроля операций процесса "выдувание - наполнение - герметизация". Операции процесса "выдувание - наполнение - герметизация" проектируют и настраивают таким образом, чтобы производить проверенные на герметичность и упакованные единицы продукта. В качестве крайней меры контроля применимо исследование каждого наполненного контейнера в серии, при этом используется надежный и чувствительный метод обнаружения дефектных негерметичных упаковок продукта.

295. Отдельные методики испытаний по обнаружению утечки (негерметичности контейнера) имеют существенные ограничения при использовании процесса "выдувание - наполнение - герметизация" (например, ручное испытание с созданием избыточного давления может быть недостаточно чувствительным, испытание с погружением контейнера в раствор красителя не всегда позволяет обнаружить утечки по швам контейнера, особенно расположенным в основании контейнера (в случае использования вакуума после автоклавирования). Следует проводить тщательный анализ нормы отбраковки негерметичных упаковок. Если в ходе испытания по моделированию асептического процесса уровень утечек был значительно выше, чем количество брака при рутинном серийном асептическом процессе, это указывает на недостаточный уровень наблюдения и гарантии качества продукта при обычном серийном асептическом процессе по сравнению с моделированием асептического процесса.

Обслуживание и испытания оборудования

296. Целостность критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров следует подтверждать непосредственно после наполнения серии контейнеров продуктом. Если целостность оказалась нарушенной, следует выполнить оценку риска для качества этой серии продукта. Вентиляционные фильтры утрачивают свою целостность более часто, чем фильтры, используемые для фильтрации продукта, так как обычно они более чувствительны к перепадам давления во время процесса паровой стерилизации.

297. Для асептических емкостей, предназначенных для хранения и наполнения, производитель проводит регулярное профилактическое обслуживание, в том числе проверку уплотнений, кольцевых прокладок и смотровых стекол асептических емкостей.

298. Все асептические емкости следует регулярно испытывать на возможность утечки (путем удерживания давления или вакуумом). Если используются стеклянные асептические емкости, следует разработать альтернативный метод испытания на утечку.

Асептический процесс производства лекарственных препаратов на основе соматических клеток и лекарственных препаратов, произведенных или выделенных из биологических источников

299. Лекарственные препараты на основе соматических клеток и отдельные лекарственные препараты, произведенные или выделенные из биологических источников (например, лизаты биологического сырья, получищенные экстракты), представляют собой группу продуктов, которые не могут быть стерилизованы с помощью фильтрации и должны подвергаться асептическим манипуляциям в течение всего производственного процесса.

300. В асептическом процессе производства таких продуктов преимущественно используются закрытые системы (изоляторы).

301. Для лекарственных препаратов на основе соматических клеток, применяемых для клеточной терапии, обработка на каждой стадии производства, в частности, на стадиях между выращиванием и сбором клеток, получением конечного продукта и его выпуском как правило проводится в короткие сроки. Допускается выпуск таких лекарственных препаратов с производства и применение у пациентов, до того, как будут известны окончательные результаты

испытания этих препаратов на стерильность.

302. В случаях если результаты заключительного испытания на стерильность лекарственных препаратов на основе соматических клеток не доступны до момента их применения, производителю следует установить дополнительные меры контроля и испытания лекарственных препаратов на основе соматических клеток. Например, производителем лекарственных препаратов на основе соматических клеток могут выполняться дополнительные испытания на стерильность лекарственных препаратов на основе соматических клеток на промежуточных стадиях производства (например, после последней манипуляции с продуктом до его сбора). Следует предусмотреть выполнение дополнительных испытаний, которые могут выявить микробное загрязнение продукта, таких как микроскопическое исследование, окрашивание по Граму (или другими красителями), а также проведение испытания на эндотоксины.

303. Результаты испытаний должны соответствовать критериям приемлемости перед выпуском продукта.

XI. Процессы очистки на месте (CIP) и стерилизации на месте (SIP)

Очистка на месте (CIP)

304. Содержание остаточных количеств предыдущего продукта, моющих средств и продуктов разложения на критических поверхностях производственной линии не должно превышать установленных пределов, которые являются безопасными для пациентов и персонала.

305. При разработке процесса очистки на месте производителю следует обосновать параметры процесса очистки и допустимые пределы содержания остатков загрязнений. Пределы критериев чистоты зависят от природы продукта, который поступил в производственный цикл перед очисткой оборудования, и учитывают его:

активность;

токсичность;

биологическую совместимость;

канцерогенность;

мутагенность;

способность к сенсбилизации тканей.

306. Метод очистки на месте подбирают с учетом особенностей конструкции очищаемого оборудования и физико-химических свойств остатков удаляемых веществ. Если удаление остатков продукта с достаточной эффективностью невозможно, для его производства следует использовать специально выделенное оборудование.

307. Параметры процесса очистки на месте должны обеспечивать очистку оборудования до

предварительно установленного приемлемого уровня чистоты. При разработке метода очистки на месте следует установить (по мере необходимости) следующие параметры:

тип применяемых моющих средств для очистки;

концентрация и температура моющих средств;

скорость потока и давление для подачи моющих средств;

время подготовки системы к очистке на месте, выполнения процесса очистки на месте, инактивации (промывания) системы и дренирования (высушивания) поверхностей, вступающих в контакт с продуктом;

общее время очистки системы, включая промывание и высушивание (если применимо);

скорость и время работы мешалки при очистке системы на месте;

объем моющего раствора и воды для ополаскивания системы;

иные параметры (при необходимости).

308. При производстве на одном и том же оборудовании нескольких различных видов продукта следует определить и оформить в письменном виде выбор условий наилучшего случая для очистки на месте. Выбор наилучшего случая осуществляется на основе:

анализа рисков;

имеющегося собственного практического опыта работы с данными видами продуктов;

растворимости, трудноудаляемости остатков данных видов продуктов;

допускаемого уровня ежедневного воздействия, токсичности, минимальной дневной дозы активных фармацевтических ингредиентов данных видов продукта;

других факторов влияющих на безопасность пациентов и персонала.

309. Следует установить и оформить в письменном виде методики выполнения контроля и управления параметрами процесса очистки на месте.

310. Метод (методы) отбора проб следует обосновать с учетом конструктивных особенностей оборудования, а также с учетом физических и химических свойств продукта. Допускается применение комбинации визуального осмотра, метода анализа смывов и метода анализа промывных растворов.

311. Аналитические методики испытаний, включая степень извлечения анализируемого вещества, следует валидировать.

312. Критерии приемлемости для эффективности процесса очистки на месте должны основываться на расчетах теоретического переноса анализируемого вещества в последующий

продукт. При расчете переноса следует учитывать возможное распределение остатков веществ во всем объеме промывного раствора и в первоначальном объеме промывного раствора (эффект первого прохождения). Критерии приемлемости также должны учитывать данные по токсичности анализируемого вещества, предел его обнаружения и возможности осуществления процесса очистки на месте.

313. Следует выполнять текущий контроль и мониторинг процесса очистки на месте. Результаты контроля и мониторинг процесса очистки на месте должны подтвердить, что процесс очистки на месте постоянно выполняется в рамках установленных параметров и обеспечивает предварительно установленный уровень чистоты технологического оборудования.

314. Записи по процессу очистки на месте включают в себя:

дату выполнения очистки;

название продукта, который производился перед очисткой на месте, и номер его серии;

сведения об операторе (операторах), проводившем очистку на месте;

отчет о процедуре очистки на месте (параметры процесса очистки на месте и подтверждение их соблюдения).

315. Записи по процессу очистки на месте могут также включать в себя распечатки данных о длительности контакта чистящего средства с производственной линией, температуры и давления, измеренные в предварительно определенных участках производственной линии, сигналы тревоги или другие параметры, которые влияют на эффективность очистки на месте (например, определение наличия моющего средства и его концентрация). Записи по процессу очистки на месте учитываются при принятии решения о допуске оборудования к производству следующей серии продукта.

Валидация процесса очистки на месте

316. Валидация процесса очистки на месте включает в себя проведение квалификации оборудования, применяемого в процессе, и валидацию процедуры очистки. Данные, полученные во время выполнения квалификации стадий монтажа (IQ) и функционирования (OQ) оборудования системы очистки на месте, утверждаются до начала квалификации эксплуатации (PQ) оборудования системы очистки на месте и валидации процесса очистки на месте.

317. Как правило, для процесса очистки на месте, стадия квалификации эксплуатации оборудования системы очистки на месте и валидация процесса очистки на месте проводятся совместно. Следует провести несколько последовательных успешных прогонов (по меньшей мере, 3) для подтверждения воспроизводимости и эффективности процесса очистки на месте.

318. Критерии приемлемости результатов валидации процесса очистки на месте устанавливаются производителем на основе расчетов. При необходимости в валидацию процесса очистки на месте включают проверку способности процесса очистки на месте удалять микробиологические загрязнения, используя различные методы анализа (например, анализ смывов с поверхности, анализ промывных растворов и др.). Валидация процесса очистки на месте должна

подтвердить, что текущая очистка на месте и последующее хранение оборудования предотвращают размножение микроорганизмов.

319. Для продукта, в спецификацию которого включены пределы содержания эндотоксинов, во время валидации процесса очистки на месте проводится оценка уровня содержания эндотоксинов в оборудовании.

320. Изменения оборудования, замена моющих средств, изменения параметров процесса очистки на месте или продукта, производимого на очищаемом оборудовании, оцениваются по степени их потенциального воздействия на эффективность процесса очистки на месте и необходимости проведения повторной валидации этого процесса.

Стерилизация на месте (SIP)

321. Оборудование больших размеров (резервуары, танки, линия асептического наполнения (асептического розлива), передаточные линии, системы фильтрации или системы подготовки воды для инъекций), как правило, стерилизуется на месте (*insitu*). В процессах стерилизации на месте стерилизация выполняется путем прямого контакта поверхностей с паром или другими стерилизующими агентами. Несмотря на то, что методом стерилизации на месте вся производственная система может стерилизоваться как единое целое, для упрощения выполнения процедур стерилизации предпочтительно разделить производственную линию на несколько частей. Если стерилизации подвергается большая производственная система с разделением ее на несколько частей, то эти части должны перекрываться между собой для обеспечения того, что все компоненты системы были правильно и эффективно простерилизованы. Это может привести к необходимости выполнения открывания и закрывания клапанов в трубопроводах системы в сложной последовательности. При ручном управлении таким процессом следует заранее подготовить подробное описание последовательного выполнения отдельных операций в оформленной в письменном виде процедуре. Если управление осуществляется автоматически, систему автоматического управления следует предварительно валидировать.

322. Следует установить меры, гарантирующие, что сбой функции управления системой стерилизации на месте не приведет к ошибке в записи параметров процесса стерилизации на месте для предотвращения ошибочного принятия решения об эффективности выполненного процесса стерилизации на месте.

323. Используемый стерилизующий агент должен быть совместим с обрабатываемым оборудованием и способен обеспечивать заявленный производителем уровень обеспечения стерильности при утвержденных параметрах стерилизации. Следует иметь данные, подтверждающие способность стерилизующего агента оказывать летальное действие на микроорганизмы. Производителю следует разработать и оформить в письменном виде спецификацию на стерилизующий агент, которая включает в себя требования к его чистоте.

324. Дополнительно к спецификации следует иметь паспорт безопасности активного вещества (MSDS) или аналогичную ему информацию по безопасности стерилизующего агента (паспорт и информация не требуются в случае, если в качестве стерилизующего агента используется водяной пар).

325. Производителю следует установить и оформить в письменном виде следующие

параметры процесса:

концентрация стерилизующего агента;

влажность, температура, давление процесса стерилизации на месте;

время выдержки оборудования в условиях стерилизации на месте;

поддержание условий стерилизации на месте (например, проведение постоянного замещения инактивированного стерилизующего агента, испытания целостности вентиляционных фильтров, контроля положительного давления в системе стерилизации на месте);

тип стерильной среды для продувки системы стерилизации на месте, время, скорость потока и температура, необходимые для продувки и сушки системы стерилизации на месте после сборки.

326. Производителю следует установить и оформить в письменном виде средства контроля и управления переменными параметрами процесса стерилизации на месте.

327. Следует установить наиболее трудные для стерилизации на месте участки оборудования и подтвердить, что в этих участках стерилизация на месте является достаточно эффективной для обеспечения соответствия стерильности предварительно установленному уровню.

328. После стерилизации на месте оборудование должно поддерживаться в стерильном состоянии путем поддержания целостности стерилизуемой системы. Период времени выдержки стерилизованного оборудования до его использования в производстве следует валидировать.

329. Для каждой стадии разработки, валидации, текущего мониторинга и управления процессом стерилизации на месте разрабатываются и применяются на практике оформленные в письменном виде процедуры. Производителю следует сохранять все записи о проведении стерилизации на месте.

330. Изменения оборудования, стерилизующего агента, параметров процесса или продукта, обрабатываемого на стерилизуемом оборудовании, должны получить оценку производителя по их потенциальному воздействию на эффективность процесса стерилизации на месте и необходимости повторной валидации процесса стерилизации на месте.

331. Указания по стерилизации паром на месте приведены в [приложении N 3](#) к настоящему Руководству.

Валидация стерилизации на месте

332. Результаты квалификации проекта (DQ), монтажа (IQ), функционирования (OQ) оборудования системы стерилизации на месте должны подтвердить пригодность и способность системы стерилизации на месте выполнять специфицированный процесс стерилизации на месте в рамках установленных параметров. Данные, полученные во время выполнения стадий квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ), утверждаются производителем лекарственных средств до начала квалификации эксплуатации (PQ).

333. Первоочередные функции системы стерилизации на месте, выполнение которых следует подтвердить производителю во время квалификации оборудования, используемого в процессе стерилизации на месте, включают в себя:

наработку стерилизующего агента (если применимо);

подачу стерилизующего агента в стерилизуемое оборудование контролируемым и безопасным способом;

распределение стерилизующего агента внутри стерилизуемого оборудования;

поддержание условий для эффективной стерилизации оборудования;

контроль условий стерилизации в определенных участках оборудования;

безопасное удаление стерилизующего агента;

поддержание стерильного состояния оборудования.

334. Для подтверждения воспроизводимости и эффективности процесса стерилизации на стадии квалификации эксплуатации (PQ) следует провести серию последовательных успешных прогонов (по меньшей мере, 3) процесса стерилизации на месте. Следует подтвердить, что летальность стерилизующего агента по отношению к устойчивым тестовым микроорганизмам достаточна для достижения уровня обеспечения стерильности не менее 10^{-6} . Выбор вида тестовых микроорганизмов должен основываться на характеристиках цикла и условиях наихудшего сценария. Обоснование выбора вида тестовых микроорганизмов оформляется в письменном виде производителем.

Приложение N 1
к Руководству по асептическим процессам
в фармацевтическом производстве

УКАЗАНИЯ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ ИЗОЛЯТОРОВ В АСЕПТИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Использование в асептическом процессе в производстве стерильных лекарственных препаратов (далее - асептический процесс) изоляторов позволяет отделить внешнюю производственную среду чистых помещений от асептической производственной линии и свести к минимуму воздействие персонала на асептическую производственную линию. Основные параметры изолирующего оборудования производителю лекарственных средств (далее - производитель) следует определить до проектирования изолятора, с учетом физико-химических характеристик действующего вещества лекарственного препарата и особенностей процесса производства лекарственного препарата. Следует определить такие условия процесса

производства лекарственного препарата, при которых применение изолятора и вспомогательного оборудования обеспечит надежность и безопасность производства лекарственного препарата. Определение возможных контрольных точек процесса и факторов, связанных с оборудованием, которые могут неблагоприятно воздействовать на изолирующую систему или качество продукта, выполняется производителем на основе анализа рисков. Изоляторы, интерфейсы взаимодействия с оператором и вспомогательное оборудование следует спроектировать таким образом, чтобы обеспечить необходимый доступ оператора ко всем рабочим зонам без нарушения качества продукта, безопасности и комфорта оператора, или целостности изолятора.

2. Надлежащим образом спроектированный изолятор с положительным давлением и соответствующими процедурами технического обслуживания, мониторинга и контроля обладает преимуществом по сравнению с рутинным асептическим процессом.

3. При использовании производителем изоляторов следует разработать процедуры, связанные с особенностями их эксплуатации. Обслуживание систем изоляторов существенно отличается от обслуживания обычных, неизолированных асептических производственных линий. Несмотря на то, что ни один изолятор не позволяет обеспечить абсолютную герметичность, в надлежащим образом спроектированном оборудовании может быть достигнута очень высокая целостность изолятора и достаточная степень его герметичности.

I. Помещения

4. Чистота воздуха в помещении, окружающем изолятор, должна основываться на конструкции изолятора (например, наличие в нем передаточных устройств), а также исходить из его назначения, вида и количества выполняемых операций по передаче материалов в изоляторе. Окружающая производственная среда для систем изоляторов, как правило, должна соответствовать классу D. Для помещений, являющихся окружающей производственной средой для изоляторов с отрицательным перепадом давления, следует установить специальные требования.

5. Изолирующие системы, предназначенные для выполнения испытания на стерильность, могут размещаться в неклассифицированном по чистоте помещении с ограниченным доступом персонала.

II. Оборудование

1. Основные типы изоляторов

6. В асептическом процессе чаще всего используют закрытые и открытые изоляторы. Закрытые изоляторы эксплуатируют с целью исключения контаминации лекарственного препарата извне из воздуха или других источников. Воздух из производственного помещения, прежде чем поступить в изолятор, должен пройти фильтрацию через высокоэффективный фильтр (HEPA фильтр). Все материалы, используемые в изоляторе, должны пройти деконтаминацию или стерилизацию. Оператор должен находиться снаружи изолятора и работать без прямого контакта с материалом, размещенным внутри изолятора. Закрытые изоляторы должны оставаться закрытыми во время поступления и выхода материалов в процессе всего цикла работы.

7. Открытые изоляторы аналогичны закрытым за исключением того, что в них допускается непрерывная или периодическая передача материалов в изолятор и из него во время выполнения цикла производственных операций.

8. Проектные требования к изолятору включают в себя меры по защите целостности внутреннего пространства изолятора. Передаточные устройства изолятора должны быть защищены однонаправленным потоком воздуха и (или) путем поддержания в них избыточного давления.

2. Материалы конструкции изоляторов

9. Материалы, используемые в конструкции изоляторов, включая материалы прокладок, лопасти вентиляторов, вентиляционные системы, трубопроводы, смотровые панели (окна), должны быть химически и механически совместимы с предполагаемыми производственными процессами, обрабатываемыми материалами и предполагаемым применением изолятора. Эти материалы должны быть также совместимы с моющими и деконтаминирующими средствами и хорошо очищаемы. При выборе материалов изолятора следует учитывать их защитные свойства против коррозии, деградации, воздействия пламени и тепла, если это необходимо. При необходимости производителям следует проверить тепловые характеристики используемых материалов изолятора, их сорбционные и дегазационные свойства. Материалы смотровой панели (окна) изолятора должны оставаться прозрачными и быть устойчивыми к факторам, вызывающим снижение их прозрачности. Гибкие стены изолятора должны иметь достаточную толщину, чтобы противостоять возможным механическим повреждениям и в то же время сохранить гибкость, позволяющую оператору безопасно и эффективно работать.

10. Конструкция всех присоединений вспомогательных систем к изолятору должна предотвращать контаминацию изолятора во время соединения и эксплуатации. Для всех жидкостей и сжатых газов подаваемых в изолятор следует применять стерилизующие фильтры. Целостность фильтров на регулярной основе проверяют и проводят своевременную их замену. Вакуумные системы (при их наличии) должны быть оборудованы устройствами, предотвращающими обратное движение воздуха. Все порты доступа вспомогательных систем в изоляторе проверяют на отсутствие утечек и обратного движения воздуха.

3. Система подготовки воздуха

11. Скорость (кратность) воздухообмена должна быть приемлемой для планируемого применения изолятора. Она должна обеспечивать вентиляцию изолятора, которая позволяет избежать накопления в нем аэрозольных частиц, других загрязнений и осуществлять отвод тепла.

12. В изоляторах асептического процесса, как правило, используют однонаправленный поток очищенного (стерильного) воздуха. Следует подтвердить, что направление воздушных потоков в изоляторе способствует поддержанию чистоты воздушной внутренней производственной среды изолятора.

13. Чистота воздуха в изоляторе должна соответствовать требованиям предварительно составленных спецификаций пользователя изолятора. Воздух должен, как минимум, фильтроваться через высокоэффективные фильтры. Критическая производственная зона изолятора

должна соответствовать в оснащенном и эксплуатируемом состоянии классу чистоты А по частицам, размер которых равен или больше 0,5 мкм. Воздушные фильтры в изоляторе следует периодически обслуживать и заменять.

14. Система обработки воздуха должна поддерживать необходимые условия окружающей производственной среды внутри изолятора. Следует контролировать соответствие поддержания температуры и влажности диапазонам, пригодным для выполнения конкретных технологических процессов, в которых используется изолятор. Эти диапазоны могут отличаться для разных стадий использования изолятора (например, работа, биологическая деконтаминация и т.д.).

15. Воздух, циркулирующий в изоляторе, при повторном поступлении во внутреннее пространство изолятора должен пройти фильтрацию, как минимум, через высокоэффективный фильтр.

4. Обеспечение перепада давления

16. Большинство изоляторов эксплуатируются при повышенном давлении. Положительный перепад давления между внутренним пространством изолятора и окружающей производственной средой, как правило, находится в диапазоне от 17,5 до 50,0 Па и подтверждается производителем при квалификации изолятора. Перепад давления следует определять в оснащенном и в эксплуатируемом состояниях изолятора. Если эффективность работы изолятора зависит от перепада давления, то следует обеспечить выполнение контроля перепада давления, по крайней мере, во время работы изолятора и его биологической деконтаминации, а также предусмотреть наличие аварийной сигнализации в изоляторе. Подача сигнала тревоги или включение других предупреждающих устройств должны извещать оператора о выходе показателей перепада давления за допустимые пределы.

17. Отрицательный перепад давления обычно используется при обработке в изоляторах опасных материалов.

18. Перепад давления между изолятором и непосредственно примыкающим к нему оборудованием (например, сухожаровой туннель) должен быть аттестован.

5. Оборудование области контакта с оператором

Устройства доступа и передаточные устройства

19. Для управления технологическими процессами, работы с продуктом или инструментами внутри изолятора используют устройства доступа и передаточные устройства. Работы по управлению технологическим процессом могут проводиться вручную или с помощью автоматических устройств. Устройства для ручного управления технологическим процессом состоят из:

- а) удлиненных перчаток;
 - б) перчаточной системы (например, перчаток, рукавов, колец с манжетами);
 - в) полукостюмов или аналогичных устройств, обеспечивающих доступ оператора к рабочей
-

зоне изолятора.

Для управления технологическим процессом также могут использоваться дистанционные манипуляторы.

Узлы "перчатки - рукава"

20. Узлы "перчатки - рукава" конструируют таким образом, чтобы они обеспечивали гибкость и свободное движение оператора во время работы и были устойчивыми к разрывам и проколам. Материалы узлов "перчатки - рукава" должны быть совместимыми со средствами для очистки и деконтаминации. Производителю следует регулярно (в зависимости от частоты использования) проверять на целостность узлы "перчатки - рукава" изолятора.

21. Оператор может использовать двойные перчатки, чтобы свести к минимуму вероятность возникновения разрывов и проколов, приводящих к контаминации изолирующей системы и по гигиеническим причинам. Двойные перчатки включают в себя надетые оператором дополнительные перчатки для ношения, расположенные под перчатками изолятора.

22. Если вторая пара перчаток надевается оператором для механической защиты поверх перчаток изолятора, то эти перчатки должны быть изготовлены из подходящего для технологического процесса материала и стерилизоваться в соответствии с валидированными процессами.

Костюм (полукостюм) оператора

23. Конструкция костюма (полукостюма) оператора должна обеспечивать комфорт оператора, гибкость и свободу движения во время работы. Костюм (полукостюм) оператора должен быть устойчивым к разрывам и проколам и совместимым с применяемыми для его очистки и деконтаминации средствами. Костюм (полукостюм) оператора, включая перчатки, следует регулярно (в зависимости от частоты использования) проверять на целостность.

24. Следует регулярно очищать внешнюю поверхность костюма (полукостюма) оператора, вступающую в контакт с воздухом внутри изолятора, и внутреннюю поверхность костюма (полукостюма) (исходя из гигиенических требований).

Передаточные устройства (системы)

25. На сохранение целостности деконтаминированного состояния изолятора может повлиять конструкция его передаточного устройства, поскольку во время производства серии лекарственных препаратов осуществляется многократная передача материалов. Правильно подобранное передаточное устройство должно позволять предотвратить риск попадания любого загрязнения во внутреннее пространство изолятора.

26. В случае возникновения риска загрязнения для продукта и процесса передача материалов в изолятор осуществляется под защитой локального однонаправленного потока воздуха, профильтрованного через высокоэффективные фильтры.

27. Передаточные устройства не должны ухудшать характеристики изолятора. Изоляторы с

передаточными устройствами типа "мышинная щель" или аналогичными устройствами для снижения риска попадания загрязнений следует эксплуатировать при достаточном избыточном давлении.

28. Следует предусмотреть, чтобы передаточное устройство имело блокировку, исключая доступ оператора и материалов в изолятор при отключении электроэнергии.

29. При использовании контрольного оборудования во время эксплуатации изолятора для подключения этого оборудования следует обеспечить наличие портов доступа, без его помещения целиком во внутреннее пространство изолятора. Количество таких портов доступа должно быть минимальным.

30. Передаточные устройства должны обеспечивать свободное присоединение (стыковку) переносного или мобильного оборудования к изолятору без нарушения чистоты внутренней производственной среды изолятора. Передаточные устройства следует деконтаминировать (очищать) до начала процесса передачи материалов. Операторы перемещают материалы, соблюдая асептическую технику работ, чтобы избежать возможного загрязнения и повреждения передаточного устройства. Необходимое для работы внутри изолятора переносное и мобильное оборудование должно иметь конструкцию, позволяющую выполнять процедуры его очистки и (или) стерилизации.

31. Контейнеры для отходов должны иметь такую конструкцию, чтобы отходы не попадали обратно в изолятор, и чтобы пространство внутри изолятора не загрязнялось во время их удаления.

6. Обслуживание изоляторов

32. Применение устройств доступа (перчаток, костюмов (полукостюмов)) и передаточных устройств сопровождается повышенным риском контаминации внутренней среды изолятора, поэтому их регулярно проверяют. Внутреннюю поверхность встроенных перчаток следует регулярно обрабатывать.

33. Воздушные фильтры проверяются после их установки и периодически при их эксплуатации. Испытания фильтров должны включать в себя проверку целостности фильтра и скорости потока воздуха.

34. Профилактическое обслуживание изоляторов, включая калибровку средств измерений, следует планировать, выполнять и документально оформлять в соответствии с процедурами и инструкциями по безопасности изоляторов.

III. Подготовка персонала (операторов)

35. Производителю следует разработать, утвердить, оформить в письменном виде и применять специальную программу подготовки персонала. Программа подготовки персонала включает в себя следующие темы:

надлежащее использование перчаток и костюмов (полукостюмов) персоналом;

-
- деконтаминация перчаток, костюмов (полукостюмов) и самой изолирующей системы;
 - испытание целостности перчаток, костюмов (полукостюмов) и самой изолирующей системы;
 - передача материалов в изолятор и из изолятора;
 - работа оборудования, действия персонала, связанные с мониторингом производственного процесса, и процедуры обслуживания оборудования;
 - безопасность используемых средств для очистки и деконтаминации и вопросы эргономики;
 - физико-химические свойства средств для очистки и деконтаминации, применяемые методы хранения этих средств и порядок обращения с ними;
 - использование генератора аэрозоля для средств деконтаминации;
 - иные, относящиеся к асептическому процессу процедуры.

IV. Очистка и деконтаминация изоляторов от биологических загрязнений

36. Внутренние поверхности изолятора и передаточные устройства необходимо очищать и подвергать деконтаминации от биологических загрязнений с установленной производителем периодичностью. Процессы очистки и деконтаминации поверхностей должны быть подробно изучены производителем и валидированы с целью достижения заданного количественно охарактеризованного и воспроизводимого снижения количества остатков загрязнений в участках изолятора, определенных для условий наихудшего сценария. Автоматизированная процедура очистки на месте является предпочтительной по сравнению с ручными методами очистки в связи с большей надежностью и безопасностью.

37. Выбранное производителем средство для очистки должно быть совместимо со всеми материалами (включая перчатки, прокладки, внутренние поверхности изолятора и т.д.), используемыми в изолирующей системе. Перед началом процедуры деконтаминации от биологических загрязнений следует обеспечить удаление остатков моющего средства до заданного уровня.

38. Выбранное производителем средство для деконтаминации от биологических загрязнений должно:

- быть совместимо со всеми материалами изолятора, средством для очистки;
- соответствовать назначению процесса;
- сохранять эффективность при заданном объеме и конфигурации загрузки и в виде биологического загрязнения внутренней среды изолятора.

Наиболее распространенным средством для деконтаминации от биологических загрязнений является пероксид водорода в парообразной фазе. Другими подходящими средствами для деконтаминации могут быть пероксиуксусная кислота (надуксусная кислота), диоксид хлора и

озон. При выборе средства для деконтаминации следует оценить его безопасность для персонала. Паспорта безопасности средств для деконтаминации должны быть доступны для персонала.

39. Средство для деконтаминации обычно подается в изолятор с использованием генератора аэрозоля (например, жидкий пероксид водорода переводится в парообразное состояние). После окончания периода экспозиции средство для деконтаминации должно быть удалено из изолирующей системы механическим путем или путем продувки изолирующей системы чистым фильтрованным через высокоэффективные фильтры воздухом. Время аэрации изолирующей системы должно быть валидировано и установлено исходя из значений допустимых пределов содержания остатков средства для деконтаминации. Поскольку возможно проникновение средства для деконтаминации в материал изолирующей системы с последующей десорбцией в воздух производственной зоны изолятора, это необходимо учитывать при установлении времени аэрации.

40. Остатки средства для деконтаминации от биологических загрязнений должны быть удалены до заданного уровня после окончания деконтаминации.

V. Валидация асептического процесса производства с применением изоляторов

41. Валидация асептического процесса производства с применением изоляторов в общем случае включает в себя квалификацию проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации. Валидация асептического процесса с применением изоляторов должна подтвердить, что асептический процесс постоянно соответствует заданным требованиям. Валидация асептического процесса с применением изоляторов включает в себя валидацию:

передачи оборудования и материалов;

имитации технологического процесса путем фасования (розлива) питательной среды;

поддержания целостности изолятора в течение определенного периода.

VI. Текущий мониторинг и контроль состояния изоляторов

1. Сохранение целостности

42. Производителю следует регулярно проверять сохранение целостности системы изолятора через постоянные интервалы времени и перед выполнением каждого процесса деконтаминации изолятора от биологических загрязнений. Целостность перчаток, костюмов и изоляторов следует проверять через постоянные интервалы времени с использованием подходящих валидированных методов испытаний. Сохранение целостности можно проверить, используя микробиологические и (или) физические методы.

2. Мониторинг окружающей производственной среды

43. Следует обеспечить постоянный мониторинг показателей работы системы подготовки воздуха, как минимум по таким показателям, как перепад давления и содержание аэрозольных частиц в воздухе производственной зоны. Частота мониторинга должна основываться на результатах валидационных испытаний. Рекомендуется выполнять постоянный мониторинг

показателей работы системы подготовки воздуха для подтверждения надлежащей работы этой системы. Все параметры, подвергающиеся мониторингу, должны записываться. Следует иметь систему предупреждения, сигнализирующую о выходе рабочих параметров системы подготовки воздуха за установленные пределы.

44. Микробиологический мониторинг должен выполняться согласно установленному графику с соблюдением схем участков отбора проб, как это было установлено во время валидации и повседневной эксплуатации изолирующей системы. Участки отбора проб включают в себя поверхности внутри изолятора, перчатки, а также предметы, перемещаемые внутрь изолятора. При обнаружении микроорганизмов производитель проводит расследование и применяет корректирующие действия. Результаты расследования оформляются в письменном виде.

45. Питательная среда, используемая для микробиологического мониторинга при перемещении ее внутрь изолятора должна поддерживать рост специфицированных штаммов микроорганизмов, которые могли остаться после процесса деконтаминации.

3. Мониторинг процесса деконтаминации от биологических загрязнений

46. Производителю следует установить соответствующие параметры (например, температур, влажность, концентрация агента для деконтаминации) обычного цикла деконтаминации в заранее выбранных точках изолирующей системы и мониторировать их поддержание.

Приложение N 2
к Руководству по асептическим процессам
в фармацевтическом производстве

УКАЗАНИЯ ПО МОДЕЛИРОВАНИЮ АСЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПРОИЗВОДСТВЕ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

I. Общие положения

1. Для оценки возможностей надлежащего выполнения технологических процессов в асептическом процессе в производстве стерильных лекарственных препаратов (далее - асептический процесс) используют проведение одного или нескольких моделирований асептического процесса. Моделирование асептического процесса имитирует выполнение асептического процесса в реальных условиях со стадии стерилизации продукта и компонентов до стадии герметизации первичной упаковки (а также любого последующего процесса (стадии) после герметизации первичной упаковки, которые могут повлиять на сохранение целостности и герметичности первичной упаковки), заменяя при моделировании стерильный продукт микробиологической питательной средой.

2. Моделирование асептического процесса, как правило, включает в себя стадию контакта открытой питательной среды с поверхностями оборудования, первичной упаковки, окружающей средой в критической производственной зоне, а также вмешательство персонала в технологический процесс во время этого контакта, чтобы как можно более точно имитировать аналогичное воздействие, которому будет подвергаться продукт в процессе рутинного производства. После этого результаты моделирования асептического процесса подвергаются анализу, чтобы рассчитать какой процент первичных упаковок лекарственного препарата может быть контаминирован во время реальных операций асептического процесса.

3. Моделирование асептического процесса не позволяет получить информацию, относительно непосредственной стерильности конкретной серии продукта. Результаты моделирования асептического процесса не соответствующие требуемым критериям приемлемости, не обязательно указывают на проблему стерильности для какой-либо конкретной серии продукта, произведенного перед таким моделированием. Это несоответствие является показателем того, что во время моделирования асептического процесса произошло какое-то событие, приведшее к контаминации одной или нескольких первичных упаковок продукта. Аналогично, успешное выполнение любого корректирующего вмешательства какой-либо техники или практики в асептический процесс с высоким риском контаминации, во время его моделирования само по себе не оправдывает использование данного корректирующего вмешательства или приемлемость такого корректирующего вмешательства в процессе рутинного производства. Моделирование асептического процесса является одним из инструментов для оценки риска контаминации (загрязнения) во время выполнения производственных стадий, при производстве стерильного продукта.

II. Основные принципы моделирования асептического процесса

1. Количество и частота моделирований

4. Выбор количества и видов проводимого моделирования асептического процесса должен основываться на оценке рисков, контаминации (загрязнения) связанных с производственным процессом или введенных значительных изменениях в производственный процесс. Новые производственные участки и новые производственные процессы следует рассматривать по-разному с точки зрения концепции оценки рисков.

5. Для нового объекта на производственной площадке или производственного процесса, моделирование асептического процесса проводится в рамках общих мероприятий по валидации процесса производства. Первоначальное моделирование асептического процесса как правило выполняется после завершения следующего комплекса работ:

квалификация оборудования и помещений;

валидация процессов стерилизации;

внедрение процедур деконтаминации;

подготовка персонала и аттестация процедур переодевания;

разработка производителем программы и процедур мониторинга окружающей

производственной среды;

разработка производителем стандартных операционных процедур.

6. Для определения количества моделирований асептического процесса можно использовать методы управления рисками. Для нового технологического объекта, линии фасования или асептического производственного процесса следует провести, по крайней мере, 3 последовательных успешных моделирований асептического процесса. В последующем повторные моделирования асептического процесса следует проводить, по крайней мере, раз в 6 месяцев. На основе применения методов анализа риска может потребоваться проведение дополнительного моделирования асептического процесса при оценке внесенных изменений в технологические процедуры, рутинную производственную практику или конфигурацию оборудования.

7. Для изоляторов, обеспечивающих надежное разделение и повышенный уровень защиты продукта от загрязнения, может применяться более гибкий подход при определении необходимого количества моделирований асептического процесса.

2. Моделирование условий наихудшего сценария

8. При валидации фармацевтических процессов широко применяется метод моделирования условий наихудшего сценария - проведения асептического процесса в условиях поддержания крайних значений приемлемого рабочего диапазона. При моделировании условий наихудшего сценария получение приемлемых результатов асептического процесса позволяет с наибольшей долей вероятности подтвердить надежность системы при обычных условиях асептического процесса. Моделирование условий наихудшего сценария не означает создание искусственных условий асептического процесса, которые превышают предельно допустимые крайний значения его диапазона, и (или) условий, которые могут вызвать сбой в работе или отказ системы. Условия наихудшего сценария варьируются в зависимости от вида валидируемых операций или оценке риска загрязнения. Например, моделирование условий наихудшего сценария в асептическом процессе с вероятным перемещением персонала между производственными зонами выполняется с использованием максимального количества персонала в течении производственного цикла, поскольку операция смены одежды персоналом является основным источником микробиологического загрязнения в асептическом процессе. В то же время выполнение моделирования асептического процесса с привлечением меньшего количества персонала, может быть целесообразно для валидации технологических процессов с высоким риском загрязнения, связанным с немеханизированными (ручными) операциями, поскольку приводит к более интенсивному движению операторов во время асептического процесса.

9. Другие примеры моделирования условий наихудшего сценария могут включать в себя следующее:

использование помещения (оборудования) через максимальный период времени после окончания санитарной обработки (стерилизации) (время выдерживания после очистки);

использование самой низкой скорости фасования для контейнера наибольшего размера (максимальная экспозиция продукта в окружающей производственной среде);

использование самой высокой скорости фасования для контейнеров наименьшего размера

(сложность обслуживания конвейера).

10. Условия наихудшего сценария, выбранные для включения в моделирование асептического процесса, следует установить заранее на основании изучения характеристик технологических операций. Идентифицировать соответствующие условия наихудшего сценария следует путем проведения оценки результатов моделирования асептического процесса, с учетом приемлемых диапазонов соответствующих переменных и вероятности их негативного микробиологического воздействия на асептический производственный процесс. Во время такой оценки следует применять принципы управления рисками. В выводах по результатам такой оценки следует указать значения переменных, выбранных как условия наихудшего сценария, и обосновать выбор каждой переменной.

3. Оценка риска

11. Опасность загрязнения продукта, связанная с асептическим процессом, заключается в возможности выпуска нестерильного лекарственного препарата или в возможности выпуска лекарственного препарата, содержащего пирогены. Оценка риска для асептического процесса может проводиться в целях:

а) определения, идентификации и оценки технологических стадий асептического процесса и вмешательств, на которых имеется потенциальный риск отрицательного воздействия на обеспечение стерильности продукта;

б) определения условий наихудших сценариев, в зависимости от размеров контейнера, конфигурации линии, скорости работы линии, условий эксплуатации линии, размера промышленной серии.

12. Оценку риска следует оформить в письменном виде и довести до сведения заинтересованных участников производственного процесса, включая службу качества.

13. Если возможно, с технологической точки зрения следует принять меры, для снижения идентифицированного риска путем устранения или изменения стадий асептического процесса с наличием такого риска, а также модернизации помещения, оборудования и доработки асептического процесса.

14. Для гарантии того, что все запланированные мероприятия при моделировании асептического процесса выполнены правильно, следует организовать наблюдение за моделированием асептического процесса. Наблюдение может также использоваться в целях усовершенствования асептического поведения персонала и методики его подготовки.

15. Наблюдение за моделированием асептического процесса начинают с момента сборки и настройки оборудования и продолжают до тех пор, пока моделирование асептического процесса не завершится. Наблюдение выполняют лица, обладающие знаниями и достаточной компетентностью для оценки надлежащего соблюдения асептической техники операторами и их поведения. Наблюдение должно гарантировать, что асептические действия в ходе моделирования процесса были выполнены должным образом и обеспечивают получение реальных оценок контроля стерильности.

16. Результаты наблюдения за моделированием асептического процесса оформляются в письменном виде и (или) записываются на видео. Использование видеозаписи имеет преимущество, так как действия персонала во время моделирования асептического процесса в дальнейшем могут быть рассмотрены подробно, и могут помочь при подготовке или расследовании причин неудачных испытаний.

III. Последовательность выполнения работ при моделировании асептического процесса

17. При моделировании асептического процесса работы следует выполнять в следующей последовательности:

а) подтвердить удовлетворительный текущий статус квалификации, валидации и эксплуатации асептического процесса, стерилизации систем;

б) определить асептический процесс, подлежащий моделированию и его параметры, в том числе:

асептическое приготовление, оборудование и операции;

асептическое наполнение, оборудование и операции;

условия эксплуатации производственной линии (оборудования);

количество операторов;

настройки производственной линии (оборудования), неотъемлемое вмешательство и корректирующее вмешательство, остановки процесса;

продолжительность процесса, включая перерывы и пересменку операторов;

условия окружающей производственной среды, потоков воздуха, температуру и влажность, перепады давлений;

в) определить условия выполнения моделирования асептического процесса для асептического процесса, выбранного в [подпункте "б"](#) настоящего пункта;

г) разработать план моделирования асептического процесса с обоснованием условий моделирования асептического процесса и критериев приемлемости;

д) разработать формы для записи хода выполнения моделирования асептического процесса;

е) выполнить моделирование асептического процесса и провести его контроль в соответствии с разработанным планом и документацией на серию (не менее 3 прогонов для начального моделирования асептического процесса и 1 или более прогонов для периодического подтверждения статуса асептического процесса);

ж) провести проверку целостности первичных упаковок, учет упаковок лекарственных препаратов, удовлетворяющих критериям приемлемости;

з) организовать переворачивание всех первичных упаковок перед их инкубацией для обеспечения контакта расфасованной среды со всеми внутренними поверхностями контейнера и укупорочной системы;

и) инкубировать первичные упаковки, удовлетворяющие критериям приемлемости при определенной температуре и в течение установленного времени;

к) провести учет и осмотр квалифицированным персоналом первичных упаковок после инкубации. Выявить все упаковки с положительными признаками микробиологического роста. Установить и исследовать причину загрязнения для всех целых первичных упаковок с расфасованной средой, проявляющих признаки роста микроорганизмов;

л) провести испытания по стимулированию роста в постинкубационных первичных упаковках с расфасованной средой;

м) оформить в письменном виде результаты моделирования асептического процесса, провести их оценку и сделать заключение в отчете, утвержденном службой обеспечения качества;

н) идентифицировать и оформить документальные свидетельства на операторов, участвовавших в моделировании асептического процесса, и указать срок их аттестации.

IV. План моделирования асептического процесса и записи

18. До начала испытаний по моделированию асептического процесса следует подготовить, согласовать и утвердить письменный план моделирования асептического процесса.

В письменный план моделирования асептического процесса должны быть включены все неотъемлемые вмешательства с учетом их количества, вида и сложности, а также корректирующие вмешательства и события (например, техническое обслуживание, остановка и регулировка оборудования). Для линий асептического розлива, которые используют аналогичные конфигурации сборки и настройки оборудования, при планировании моделирования асептического процесса следует использовать конфигурации условий наихудшего сценария.

19. Выполнение вмешательств должно осуществляться аттестованным персоналом, в том числе инженерно-техническим, с соблюдением процедур, установленных планом моделирования асептического процесса. Например, если производитель в процессе моделирования асептического процесса изучал поломку оборудования, то поскольку частоту возникновения поломок, замены деталей или других нештатных корректирующих действий трудно предсказать такие виды корректирующих вмешательств должны быть изучены им предварительно во время выполнения рутинной операции асептического процесса, а связанные с ними действия аттестованы на эффективность.

20. План моделирования асептического процесса включает в себя:

предварительную проверку статуса квалификации критических систем, аттестации персонала, валидации производственных процессов перед выполнением испытаний по моделированию асептического процесса;

обоснование выбранных параметров моделирования условий наихудшего сценария;

определение производственного процесса для моделирования асептического процесса;

определение помещения или помещений, в которых будет проводиться моделирование асептических процессов;

определение производственной линии и оборудования асептического наполнения (асептического розлива), в том числе конфигурации трубопроводов, при наличии нескольких конфигураций;

выбор вида первичной упаковки и минимальное количество первичных упаковок, подлежащих наполнению;

установление скорости работы производственной линии;

выбор вида питательных сред и объема для асептического наполнения (асептического розлива) первичных упаковок;

выбор количества и вида вмешательств и остановок асептического процесса;

выбор температуры и продолжительности инкубации для наполненных первичных упаковок;

обоснование, в случае исключения первичных упаковок из инкубации;

продолжительность моделирования асептического процесса;

продолжительность обычного фасования производственной серии;

определение условий, которые могут привести к признанию результатов моделирования асептического процесса недействительными, и полномочий персонала на принятие решений;

описание количества, данных и конкретных обязанностей участников моделирования асептического процесса;

мониторинг состояния окружающей производственной среды;

определение порядка записей и другой документации на серию лекарственного препарата (с указанием ее вида);

выбор критериев приемлемости для всех видов деятельности по моделированию асептического процесса;

описание требований к отчету о моделировании асептического процесса.

21. Записи по выполнению моделирования асептического процесса должны быть выполнены так же, как и при рутинном производстве серий, включать в себя все обычные данные и требования к подписям. Вся информация, которая вносится в записи по серийному производству, также должна прилагаться к записям моделируемой серии (например, записи по очистке и

стерилизации используемых единиц оборудования, этикетки для материалов первичной упаковки и т.д.). Все вмешательства (неотъемлемые и корректирующие), необходимые для поддержания работы, а также остановки линии асептического наполнения (асептического розлива), должны оформляться в письменном виде с указанием вида вмешательства, времени, когда вмешательство произошло, участвующих операторов, длительности вмешательства или сбоя, и номера заполненного в это время поддона или лотка.

22. Записи включают в себя следующее, но не ограничиваются этим:

фамилии лиц, участвующих в моделировании асептического процесса;

количество расфасованных первичных упаковок;

количество инкубированных первичных упаковок;

время начала, температуру и продолжительность инкубации первичных упаковок с питательной средой;

количество контаминированных упаковок и номер (номера) лотка (поддона), в которых обнаружена контаминация;

количество первичных упаковок, удаленных при проверке перед инкубацией и их описание (например, поврежденный флакон, нарушенная герметичность);

проверка ростовых свойств среды (после инкубации);

учет расфасованных первичных упаковок;

данные о стерилизации питательной среды;

данные идентификации фильтра и результаты испытаний фильтра на целостность;

результаты мониторинга окружающей производственной среды и персонала;

записи или журнал плановых и внеплановых событий, в том числе произошедших в помещении асептического наполнения (асептического розлива), которые могут оказать влияние на результаты испытаний;

описание любых отклонений от плана и принятых действий.

Все записи по моделирующей серии должны быть датированы, подписаны и утверждены в установленном порядке.

V. Особенности моделирования асептического процесса для различных лекарственных форм

23. Необходимой частью моделирования асептического процесса являются любые асептические операции, выполняемые во время приготовления лекарственной формы согласно производственной рецептуре. Если при моделировании асептического процесса используется

питательная среда, ее предварительная стерилизация не должна проводиться способом, идентичным тому, который используется в процессе производства для продукта. Например, в моделирование асептического процесса не следует включать валидацию стерилизующей фильтрации, поскольку различия в площади фильтра, фильтрующем материале и т.д. между моделированным и реальным асептическим процессом, являются приемлемыми при условии, что эти изменения не приводят к модификации асептического процесса или устраняют стадию производственного процесса, которая может отрицательно повлиять на гарантию стерильности продукта.

1. Асептические процессы смешивания (приготовления) для любых продуктов

24. Моделирование асептического процесса смешивания (приготовления) может выполняться как самостоятельное мероприятие или быть полностью интегрированным в асептический процесс фасования.

25. Испытания по моделированию асептического процесса смешивания (приготовления) должны позволять оценить все асептические операции, выполняемые после стерилизации материалов, используемых в этом производственном процессе, при этом следует дополнительно учитывать следующее:

а) испытания асептических стадий процесса смешивания (приготовления) для продукта, который является раствором, могут ограничиваться проверкой настройки, отбором проб и испытанием фильтра на целостность в месте его установки;

б) испытания асептических стадий процесса смешивания (приготовления) для суспензий, мазей и других не фильтруемых лекарственных препаратов могут требовать проведения оценки целого ряда асептических стадий, (например, добавление стерильного порошка, гомогенизация и др.);

в) испытания асептических стадий для процессов, требующих добавления стерильных порошков в контейнеры следует проводить с использованием подходящего материала плацебо, идентичного материалу, который используется в оцениваемом асептическом процессе;

г) испытания асептических стадий для процессов смешивания, измельчения и разделения, проводимые на участке производства стерильных порошков, требуют аналогичного подхода к проведению.

26. Стерилизация оборудования и компонентов, а также проверка их целостности после стерилизации, валидируется независимо от моделирования асептического процесса.

2. Жидкие продукты (растворы)

Операции смешивания

27. После стерилизации жидкая питательная среда должна проходить через цепочку оборудования, идентичную фактическому серийному производству. Моделируются все рутинные асептические процессы, используемые в производстве серии лекарственного препарата (например,

отбор проб, асептические соединения и т.д.). Следует моделировать любые асептические манипуляции, осуществляемые во время и в конце периода выдержки (например, отбор проб, повторная фильтрация и рециркуляция продукта).

Операции асептического наполнения (асептического розлива)

28. Контейнеры и укупорочные средства (при необходимости), оборудование, вступающие в контакт с продуктом, должны быть подготовлены в соответствии со стандартными операционными процедурами производителя лекарственных препаратов. Готовая жидкая питательная среда хранится в сосуде, в течение максимально допустимого производственным процессом времени перед началом имитационного испытания. Если нерасфасованный раствор лекарственного препарата в рутинном производстве хранится охлажденным, то такие же условия должны соблюдаться и для жидкой питательной среды при моделировании асептического процесса.

29. Машина асептического розлива должна работать на заранее определенной скорости наполнения для используемого в рутинном производстве размера контейнера. Наполненные жидкой питательной средой контейнеры герметизируют и составляют в последовательно пронумерованные лотки или ящики. Если возможно следует записать время сбора каждой партии, что позволит установить связь контаминированных первичных упаковок с приблизительным временем и видом производственной манипуляции, моделируемой во время асептического розлива среды. Заполненные и герметизированные контейнеры переворачивают горлом вниз для обеспечения контакта всех внутренних поверхностей контейнера и укупорочной системы с жидкой питательной средой.

Продукты в полимерных контейнерах

30. Ушные и глазные капли как правило, упаковываются в полимерные контейнеры. Контейнеры, прокладки, компоненты укупорки и, где применимо, дополнительные укупорочные приспособления подвергаются такой же обработке как при рутинном производственном процессе. Взамен стерилизации теплом используется стерилизация облучением или обработкой оксидом этилена. Несмотря на то что, при проведении моделирования асептического процесса следует использовать прозрачные контейнеры, полимерный материал обычно недостаточно прозрачен и это затрудняет идентификацию контаминированных контейнеров, в которых наблюдается только легкое помутнение среды, в качестве индикатора контаминации. В таких случаях визуальный осмотр при естественном и искусственном освещении будет недостаточным. Если используются непрозрачные контейнеры, следует извлечь все содержимое контейнера для исследования.

3. Лиофилизированные продукты

31. Большинство лиофилизированных продуктов на промежуточных стадиях производства являются асептическими растворами, которые передаются в стерилизованные камеры лиофилизации после асептического розлива в контейнеры (первичную упаковку). В промышленном производстве лиофилизированных продуктов используются различные системы укупорки контейнеров (например, флакон с рифленой пробкой, флакон с комбинацией пробки и колпачка, многокамерный флакон, преднаполненный многокамерный шприц). Применение иных менее распространенных упаковок может потребовать дальнейшей адаптации методов моделирования асептического процесса, описанных в настоящем подразделе.

32. Методы, используемые для моделирования асептического процесса лиофилизации, как правило, аналогичны тем, которые используются для моделирования асептического процесса для асептического розлива раствора с добавлением стадий транспортировки, загрузки, лиофильной сушки, окончательного укупоривания, выгрузки и стадии обкатки колпачком. Также возможно применение других подходов для моделирования асептического процесса лиофилизации.

Моделирование загрузки (выгрузки) лиофилизированных продуктов с укороченным временем выдержки

33. При моделировании загрузки (выгрузки) лиофилизированных продуктов с укороченным временем выдержки этих продуктов флаконы заполняются жидкой питательной средой, в них не плотно (негерметично) вставляются пробки. Контейнеры загружаются в лиофилизатор при температуре окружающей производственной среды. В камере создается неполный вакуум (недостаточный, чтобы вызвать кипение жидкой питательной среды) и этот уровень разрежения удерживается в течение заранее определенного времени. При этом жидкая питательная среда не замерзает и это позволяет устранить проблему, связанную с нарушением жизнеспособности микроорганизмов в процессе замораживания или неспособностью замороженной среды обеспечивать рост микроорганизмов. Затем камера вентилируется и пробки плотно укупориваются давлением противней в камере. Укупоренные контейнеры удаляются из зоны асептической обработки и обкатываются колпачками.

При моделировании загрузки (выгрузки) лиофилизированных продуктов с укороченным временем выдержки основное внимание следует уделить оценке процесса загрузки и операций по обкатке (герметизации) контейнеров, которые, как предполагается, являются самым большим источником потенциального загрязнения.

Моделирование асептического процесса лиофилизации

34. Флаконы заполняют неразбавленной жидкой питательной средой, не плотно (негерметично) укупоривают пробками, транспортируют к лиофилизатору и загружают в камеру лиофилизации. В камере создается частичный вакуум (недостаточный, чтобы вызвать кипение жидкой питательной среды) и флаконы с жидкой питательной средой выдерживают при температуре окружающей производственной среды в течение периода времени, соответствующего нормальному процессу лиофилизации. Полностью укупоренные флаконы выгружают из камеры лиофилизации и обкатывают колпачками. Неудобством данного подхода является его трудоемкость для выполнения вследствие продления моделирования асептического процесса лиофилизации до полной продолжительности цикла лиофилизации.

Специфические условия

35. При производстве лиофилизированных продуктов для сброса вакуума в камере лиофилизации обычно используют стерильные инертные газы. Эти газы могут оставаться во флаконах с продуктами после герметизации флаконов. Если в качестве жидкой питательной среды для моделирования процесса используется соево-казеиновый бульон, для обеспечения аэробных условий роста микроорганизмов взамен инертного газа следует использовать воздух. Введение воздуха взамен инертного газа в моделируемый процесс не должно само по себе создавать благоприятные условия для роста микроорганизмов в моделируемом асептическом процессе или

создавать "лучшие условия" в сравнении с обычными условиями этого производственного процесса. Использование инертного газа и анаэробной питательной среды (например, тиогликолевая среда) для заполнения флаконов будет целесообразно, если было установлено постоянное наличие загрязнения в виде строго анаэробных организмов (при мониторинге окружающей производственной среды или, что более вероятно, во время испытания готового продукта на стерильность). Если при мониторинге окружающей производственной среды или испытании готового продукта на стерильность анаэробы не были обнаружены, во время моделирования асептического процесса лиофилизации следует использовать для заполнения флаконов соево-казеиновую среду и воздух.

4. Суспензии

36. Производство стерильных суспензий не настолько распространено, как производство стерильных растворов. Стерильные суспензии используются для введения нерастворимых стерильных материалов (например, некоторые антибиотики, вакцины и стероидные гормоны). При моделировании асептического процесса для суспензий имитируют операции, применяемые при приготовлении и фасовании суспензий.

Процедуры моделирования асептического процесса должны включать в себя определенные этапы производства суспензий, включая стерилизацию транспортной тары, добавление стерильного порошка и гомогенизацию суспензии. Наиболее простой адаптацией моделирования асептического стандартного процесса с использованием жидкой питательной среды является добавление стерильного порошка плацебо в емкость с жидкой питательной средой. При этом моделируется критическая стадия производственного процесса, характерная для производства суспензий: добавление стерильного твердого вещества в асептических условиях.

37. Фасование жидкой питательной среды должно осуществляться способом, аналогичным способу для асептического наполнения (асептического розлива) растворов, с внесением необходимых изменений в настройку линии для асептического розлива суспензий. Если для асептического наполнения (асептического розлива) суспензий используются рециркуляционные линии, промежуточные емкости, мешалки и другие модификации производственной линии, их следует использовать и при моделировании асептического процесса путем фасования жидкой питательной среды.

5. Мягкие лекарственные формы (мази, кремы, эмульсии, гели)

38. Приготовление модельной формы осуществляется аналогично процедурам, описанным в [пунктах 27 - 37](#) настоящих Указаний для приготовления модельных растворов или суспензий, с использованием метода, точно имитирующего реальное приготовление продукта в условиях рутинного промышленного процесса. Для более точной имитации характеристик асептического наполнения (асептического розлива) на фасовочном оборудовании может возникнуть необходимость в приготовлении более вязкой питательной среды для моделирования асептического процесса.

Фасование стерильных мазей, как правило, производится на машинах, совершенно отличных от машин асептического розлива жидкостей во флаконы, шприцы или ампулы. Различия в конструкции и эксплуатации оборудования не имеют существенного значения, основной подход к

моделированию асептического процесса фасования питательной среды похож на моделирование асептического процесса фасования для других лекарственных форм.

39. После инкубации заполненных туб (непрозрачных контейнеров) при просмотре первичных упаковок для проверки качества асептического процесса приемлемой процедурой является выдавливание материала из отдельных туб в стеклянные контейнеры и их последующий индивидуальный осмотр. Следует соблюдать осторожность при выдавливании содержимого тубы и его просмотре, чтобы можно было обнаружить пристеночный рост микроорганизмов. В качестве альтернативной методики можно использовать специальные тубы, стенки которых не содержат матирующих добавок. Для моделирования асептического процесса фасования на оборудовании, предназначенном для вязких жидкостей, может потребоваться введение загустителей в питательную среду.

6. Порошки

40. Для производства стерильных порошков требуются процессы и оборудование, отличные от асептического производства других стерильных лекарственных форм.

41. Операции моделирования асептического процесса приготовления стерильных порошков включают в себя моделирование асептического процесса в случае, если перед фасованием стерильные фармацевтические субстанции смешивают со стерильными буферными веществами, консервантами и другими стерильными материалами. Смешивание, измельчение, фракционирование и другие процедуры, выполняемые на участке фасования, могут быть смоделированы с использованием соответствующего порошка плацебо, используя те же методы, которые применяются во время рутинного производственного процесса.

42. Оборудование для фасования сухих порошков существенно отличается от оборудования для фасования жидкостей. Использование питательной среды при оценке процесса фасования сухих порошков часто требует двух отдельных операций фасования (для жидкой среды и для порошка плацебо). Индивидуальный вклад загрязнения от каждого из этих самостоятельных этапов моделирования асептического процесса фасования может увеличить общий риск контаминации.

43. К выполнению моделирования асептического процесса для порошков возможны следующие подходы:

- а) замена порошка путем фасования жидкой питательной среды на линии рассыпки;
- б) фасование инертного порошка с предварительным или последующим фасованием жидкой питательной среды.

Выбор одного из этих подходов будет определяться конструкцией имеющегося оборудования, а также наличием рабочего пространства на линии фасования.

44. При моделировании асептического процесса фасования порошков с применением подходов, перечисленных в [пункте 43](#) настоящих Указаний, учитываются следующие особенности:

а) замена порошка путем фасования жидкой питательной среды на линии рассыпки. При данном подходе жидкая среда вводится в качестве прямого заменителя стерильного порошка в бункер наполнения. Некоторые машины наполнения порошками одновременно конструкционно приспособлены к асептическому розливу жидкостей без необходимости внесения существенных изменений в процесс их работы. Несмотря на то, что на таком оборудовании нельзя разливать жидкость с той же степенью однородности дозирования, с которой расфасовывают порошки, его универсальность значительно упрощает процесс моделирования асептического процесса фасования на таком оборудовании. Методы, используемые для внесения жидкой питательной среды, отличаются от тех, которые используются при наполнении контейнеров порошками, но это требует незначительной адаптации оборудования к процессу моделирования асептического процесса фасования в отличие от изменений, необходимых для других типов машин. Преимуществом данного подхода является значительное упрощение проведения моделирования асептического процесса фасования, поскольку в процессе используется только одна машина для фасования. К неудобствам можно отнести то, что настройка оборудования на подачу жидкой среды может отличаться от настроек оборудования для рассыпки порошка. Имеются также машины для наполнения порошками, снабженные опцией для асептического розлива жидкостей; такая опция используется только для моделирования асептического процесса фасования. К неудобствам использования таких машин относится их работа на более низкой скорости из-за конструктивных особенностей машин;

б) фасование инертного порошка с предварительным или последующим фасованием жидкой питательной среды. Этот подход применяют, если оборудование не приспособлено к асептическому розливу жидкости. В таком случае, в зависимости от наличия места и конфигурации линии фасования порошка, до нее или после нее добавляют машину для фасования жидкости.

Фасование жидкости и последующее фасование порошка на линии

45. Перед линией фасования порошка добавляют машину для фасования жидкостей. В первичные упаковки вначале добавляют определенный объем жидкой питательной среды (соответствующий объему при асептическом розливе жидкости) с последующим асептическим наполнением первичной упаковки стерильным инертным порошком плацебо.

Фасование порошка и последующее фасование жидкости на линии

46. Если на производственной линии установить машину для фасования жидкостей перед машиной для фасования порошков не представляется технически возможным, то ее устанавливают после машины для фасования порошков. В первичные упаковки сначала фасуют стерильный инертный порошок плацебо с последующим добавлением определенного объема жидкой питательной среды (соответствующего объему при асептическом розливе жидкости).

47. К неудобствам подходов, описанных в [пункте 46](#) настоящих Указаний, относится необходимость установки и квалификации на линии дополнительной машины асептического розлива, увеличение времени экспозиции открытых флаконов, возможность выброса порошка из флакона при фасовании в него жидкости.

Условия моделирования асептического процесса, специфичные

для стерильных порошков

48. Для оценки дополнительно установленной в линии фасовки порошка системы асептического наполнения (асептического розлива) жидкости как возможного самостоятельного источника загрязнения целесообразно при моделировании асептического процесса фасования перед началом наполнения порошком заполнить некоторое количество контейнеров исключительно жидкой питательной средой и использовать их в качестве контрольных. Наличие контрольных контейнеров не является обязательным, но будет способствовать при расследовании неудачных результатов моделирования асептического процесса фасования.

7. Выбор и стерилизация инертного порошка (материала) плацебо

49. При проведении моделирования асептического процесса фасования суспензий, мазей, кремов и сухих порошков, обычным является использование стерильного инертного порошка (материала) плацебо. В качестве стерильного инертного порошка (материала) плацебо можно использовать стерильную сухую питательную среду, однако такую замену в ряде случаев трудно выполнить вследствие невозможности обеспечить необходимую тонкость помола порошка. Обращение и расфасовка любого материала, использованного в качестве плацебо, должны быть такими же, как и со стерильным порошком, моделирование асептического процесса которого выполняется. Обоснование пригодности замены материала фасуемым видом плацебо следует оформить в письменном виде.

Выбор порошка (материала) плацебо

50. При выборе порошка (материала) плацебо следует учитывать:

текучесть порошка (материала) плацебо;

легкость стерилизации (с использованием валидированного метода);

способность его диспергирования или растворения в выбранной среде с минимальным перемешиванием.

51. Выбранный порошок (материал) плацебо должен:

не оказывать негативного влияния на рост микроорганизмов;

легко обрабатываться в процессах, имитирующих приготовление производственной рецептуры лекарственных препаратов;

легко наполняться на оборудовании для рассыпки порошка.

Основными порошками (материалами) подходящими для плацебо являются лактоза, маннит, полиэтиленгликоль 6000 и хлорид натрия.

Стерилизация порошка (материала) плацебо

52. Выбор порошка (материала) плацебо включает в себя определение пригодного способа его стерилизации. Порошок (материал) плацебо должен быть стерилизован перед моделированием асептического процесса, а во время валидации асептического процесса следует проверить, что процесс стерилизации не оказывает существенного негативного влияния на свойства порошка (материала) плацебо. Наиболее распространенным методом стерилизации при моделировании асептического процесса является облучение, как правило, в герметично запаянном полимерном пакете, идентичном используемому для стерильных порошков в рутинном производственном процессе. Альтернативными способами стерилизации могут быть стерилизация газом, сухим жаром или посредством лиофилизации.

Наряду с порошком (материалом) плацебо, подготовленным для моделирующих испытаний, может использоваться дополнительный материал в отдельных пакетах - для контрольного испытания на стерильность после стерилизации. Впоследствии эти образцы могут служить в качестве отрицательного контроля для проведения испытаний, если будут какие-либо вопросы по стерильности порошка (материала) плацебо по результатам моделирования асептического процесса.

Испытание порошка плацебо на ингибирование

53. Для выбранного порошка (материала) плацебо следует выполнить испытания его способности поддерживать рост микроорганизмов с использованием фармакопейного метода. Следует также рассмотреть вопрос об испытании с нефармакопейными микроорганизмами, если они обнаруживаются в зоне асептического процесса (например, при мониторинге окружающей производственной среды и персонала, оценке изолятов из бионагрузки). Стерилизованный порошок (материал) плацебо диспергируют в стерильной воде для инъекций и добавляют в стерильную питательную среду в диапазоне концентраций, которые будут использоваться в моделировании асептического процесса. Две пробы среды для каждой концентрации плацебо засевают 10 - 100 КОЕ каждого из тестовых микроорганизмов. Положительные контроли готовят путем инокуляции микроорганизмами двух пробирок со средой, которая не содержит стерилизованный порошок (материал) плацебо. Во всех пробирках должны обнаруживаться явные признаки роста микроорганизмов в течение 7 дней инкубации при условиях моделирования асептического процесса.

Испытание порошка (материала) плацебо на растворимость

54. Следует определить растворимость порошка (материала) плацебо в требуемой концентрации в жидкой питательной среде перед началом моделирования асептического процесса. Следует зафиксировать, какое перемешивание требуется для растворения или диспергирования порошка (материала) плацебо, а также время и степень растворения. Если порошок (материал) плацебо не растворяется или не диспергируется полностью, следует провести повторные испытания при более низкой его концентрации или заменить порошок (материал) плацебо.

8. Моделирование асептического процесса других лекарственных форм

55. Моделирование асептического процесса производства других лекарственных форм (например, ингаляторы, аэрозоли, комбинации медицинских изделий с лекарственными

препаратами, имплантаты) выполняют путем адаптации методов, описанных в [пунктах 48 - 54](#) настоящих Указаний. Оценка их приемлемости может потребовать проведения разных видов испытания на стерильность для изделий, входящих в состав лекарственного препарата.

9. Моделирование асептического процесса для других технологий, применяемых в асептическом процессе

56. Надлежащее качество окружающей производственной среды для асептических процессов могут обеспечить следующие правильно спроектированные и эксплуатируемые асептические процессы, направленные на устранение вмешательства персонала в процессе производства:

барьерные системы с ограниченным доступом (RABS);

процесс "выдувания - наполнение - герметизация";

применение изоляторов.

Использование изоляторов и процессов с высокой степенью автоматизации с редкими вмешательствами персонала во время производства снижают риск загрязнения и обеспечивают большую гибкость производственного процесса при планировании асептического розлива питательной среды (размер серии моделирования асептического процесса, продолжительность наполнения и учет многократных смен персонала).

57. При оценке плана испытаний моделирования асептического процесса следует учитывать относительный риск и специфические особенности этих процессов.

Процессы "формование - наполнение - герметизация" и "выдувание - наполнение - герметизация"

58. При моделировании асептических процессов "формование - наполнение - герметизация" и "выдувание - наполнение - герметизация" в оценку результатов моделирования включают технологические условия, которые учитывают следующие специфические особенности этих асептических процессов:

просмотр загрязнения в полупрозрачном или непрозрачном полимерном контейнере;

вмешательства с ручными манипуляциями персонала в зонах выдувания, обрезки и регулировки (удаления), зоне сопел наполнения, в зоне асептического соединения и вмешательства с ручными манипуляциями после фильтрации;

влияние операции обрезки на образование утечек из контейнеров после их наполнения;

вспенивание среды, которое может повлиять на герметизацию контейнера;

объем наполнения контейнера, который в случае не достижения нормального объема может повлиять на процесс выдувания контейнера;

тепловое воздействие на питательную среду во время процесса выдувания контейнеров, а

также время выдержки открытого контейнера;

влияние на целостность контейнеров процедуры их разделения после наполнения.

Изоляторный процесс

59. Применение изоляторов исключает прямой доступ персонала в критическую окружающую производственную среду с помощью определенных механических и барьерных систем. Ввод материала в деконтаминированный изолятор осуществляется через валидированное передаточное устройство. Если не указано иное, изложенные в [подразделах 1 - 8](#) настоящего раздела принципы и методы моделирования асептического процесса применяются и к изоляторам. При планировании моделирования асептического процесса следует учитывать производительность этих систем.

VI. Элементы моделирования асептического процесса

60. В настоящем разделе приводится общая информация, которую следует учитывать при проведении моделирования любого типа асептического процесса.

1. Помещения, оборудование и персонал

61. При моделировании асептического процесса может потребоваться проведение нескольких моделирований асептического процесса в окружающей производственной среде, чтобы проанализировать все изменения и перестройки в асептическом процессе на данном участке, включая все операции или материалы первичной упаковки. При этом в ходе моделирования асептического процесса оценивается сам асептический процесс, а не конкретный продукт (то есть, если тот же самый асептический процесс с таким же продуктом проводится в другом чистом помещении, такой асептический процесс следует валидировать повторно).

2. Сборка и наладка оборудования

62. При настройке асептического процесса, как правило, требуются ручные операции для сборки стерилизованного оборудования. Моделирование асептического процесса следует планировать таким образом, чтобы оно позволяло обнаружить возможное загрязнение от действий персонала при сборке. Персонал, выполняющий сборку и наладку оборудования во время рутинного производства, должен выполнять эти производственные операции и во время испытаний по моделированию асептического процесса. Операции по сборке и наладке оборудования при моделировании не должны приводить к усовершенствованию асептического процесса или его улучшению по сравнению с процессом рутинного асептического производства. Стадии настройки оборудования являются обязательной частью моделирования асептического процесса и относятся к неотъемлемым вмешательствам.

3. Выбор и приготовление питательной среды

63. Используемая для моделирования асептического процесса питательная среда может быть жидкой или в виде порошка, в зависимости от вида моделируемого асептического процесса и продукта.

64. Критерии выбора питательной среды включают в себя:

низкую селективность;

прозрачность;

соответствующую концентрацию, необходимую для роста микроорганизмов, и способность питательной среды к фильтрованию.

65. Питательная среда должна иметь низкую селективность, то есть быть способной поддерживать рост широкого спектра микроорганизмов, являющихся типичными представителями микробиома человека и преобладающих в окружающей производственной среде (например, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Clostridium sporogenes*). Выбор питательной среды должен также основываться на данных по реальной бионагрузке (например, оценка изолятов, выделенных во время мониторинга окружающей производственной среды).

Как правило, при моделировании асептических процессов используется универсальная соево-казеиновая питательная среда.

66. Испытания на способность питательной среды поддерживать рост микроорганизмов должны подтвердить, что питательная среда обеспечивает восстановление и рост небольшого числа микроорганизмов, то есть от 10 до 100 КОЕ на контейнер или менее.

Питательная среда должна быть прозрачной, для того чтобы легко было обнаружить ее помутнение при росте микроорганизмов.

При приготовлении питательной среды необходимо следовать рекомендациям поставщика, если во время дополнительной валидации не показано, что использование альтернативных концентраций питательной среды позволяет получить одинаковые результаты. Питательную среду следует растворить в воде для инъекций в стандартной технологической емкости для приготовления растворов. Если для растворения питательной среды требуется нагревание, следует использовать только минимальный нагрев питательной среды. Следует измерить значение pH питательной среды и довести его до требуемого диапазона. Если в асептических процессах используется стерилизующий фильтр, питательная среда должна быть способной фильтроваться через фильтр того же уровня очистки. Среду фильтруют в асептический сосуд, предназначенный для временного хранения, используя обычный производственный стерилизующий фильтр и производственную процедуру.

67. Асептический процесс, проводимый в строго анаэробной среде (в которой содержится менее 0,1% кислорода в течение всего производственного процесса), следует оценивать с использованием альтернативной тиогликолевой питательной среды или другой подходящей питательной среды, в дополнение к аэробной питательной среде.

4. Наполнение инертным газом

68. При использовании в реальном процессе производства азота или других инертных газов (для создания анаэробной среды или для продавливания растворов через фильтр) в моделирование

асептического процесса должны быть включены вопросы сборки системы газоснабжения и подвода инертного газа к стерильным материалам и критическим поверхностям.

69. Стерильность системы подачи инертного газа подтверждается заранее посредством валидации фильтра, испытания его на целостность и стерилизации валидации соединительных линий после фильтра.

70. Использование инертного газа с соево-казеиновой питательной средой может препятствовать росту микроорганизмов, поэтому для моделирования бескислородного асептического процесса следует подтвердить способность комбинации инертного газа с питательной средой поддерживать микробный рост.

5. Размер и форма контейнера

71. В целом, испытания при моделировании асептического процесса должны включать наполнение на данной линии асептического розлива контейнеров, по крайней мере, наибольшего и наименьшего размеров за исключением случаев, когда одна и та же машина асептического розлива на той же самой линии розлива используется для различных видов продуктов. В этих случаях следует оценить больше вариантов, чем набор из контейнеров максимального и минимального размера, так как настройки асептического розлива слишком различаются.

72. Если форма, прозрачность или цвет контейнера создают определенные эксплуатационные проблемы (например, опрокидывание, заедание пробки при укупорке или затруднения при обнаружении контаминации контейнера) и приводят к увеличению вмешательств персонала, рекомендуется провести отдельное моделирование асептического процесса с этим конкретным видом контейнера. Непрозрачные или желтоватые контейнеры при моделировании асептического процесса допускается заменять прозрачными контейнерами идентичной формы. При планировании программы испытаний следует учитывать возможность использования с контейнером пробок и крышек, которые требуют дополнительных или не типовых операций укупорки.

6. Скорость наполнения и объем наполнения

73. В общем случае скорость наполнения контейнеров должна быть установлена в пределах диапазона скорости наполнения лекарственным препаратом для данного размера контейнера в промышленном производстве. При переменных скоростях наполнения следует обосновать условия наихудшего сценария в рамках моделирования асептического процесса.

Объем наполнения контейнера должен соответствовать его обычному производственному наполнению. Условиями для обоснования выбора объема наполнения контейнера являются:

достаточность объема питательной среды в контейнере для того, чтобы при его переворачивании обеспечить контакт питательной среды со всеми внутренними поверхностями контейнера и пробкой (крышкой);

достаточность свободной от питательной среды в контейнере для того, чтобы обеспечить необходимое для роста аэробных микроорганизмов достаточное количество воздуха.

Независимо от фактического объема наполнения контейнера, моделирование асептического процесса должно включать в себя регулировку массы (объема) наполнения идентично тому, как это выполняется в рутинном производстве.

7. Вмешательства персонала в асептический процесс

74. Для каждого асептического процесса должны быть определены виды неотъемлемых и корректирующих вмешательств персонала и процедуры, описывающие методы их выполнения. Процедуры следует обновлять по мере необходимости.

75. Моделирование асептического процесса должно включать в себя все неотъемлемые вмешательства персонала и определенное и репрезентативное число корректирующих вмешательств персонала.

К неотъемлемым вмешательствам персонала относятся рутинно выполняемые во время асептического процесса действия (например, сборка и настройка оборудования, регулировка массы, добавление компонентов первичной упаковки, отбор проб для микробиологического мониторинга и т.д.). В досье на серию эти действия могут не документироваться, но для моделирования асептического процесса они должны регистрироваться в качестве вмешательства персонала (как неотъемлемое действие).

К корректирующим вмешательствам персонала относятся действия, выполняемые с целью корректировки асептического процесса во время его проведения (при бое и (или) опрокидывании контейнера, заедании пробки, замене наполняющей иглы, замене оборудования асептического розлива, регулировке дозы (отборе проб), очистке линии от автоматически отбрасываемых контейнеров и т.д.). Все корректирующие вмешательства персонала должны быть четко определены. Сведения о таких вмешательствах следует включить в соответствующие записи. Корректирующее вмешательство персонала, связанное с удалением первичных упаковок из асептического процесса, должно быть описано с указанием количества упаковок в штуках и (или) их местонахождением (например, все упаковки от поворотного стола до первой головки асептического розлива). При моделировании асептического процесса во время корректирующего вмешательства персонала не допускается удалять больше упаковок или очищать большую зону, чем это делается во время рутинного производства.

8. Продолжительность моделирования асептического процесса фасования и количество расфасованных первичных упаковок

76. Продолжительность моделирования асептического процесса фасования и количество расфасованных первичных упаковок должно быть достаточным для адекватной проверки такого асептического процесса. Продолжительность моделирования асептического процесса фасования должна включать в себя репрезентативное число вмешательств персонала, которые могут возникнуть во время реального процесса производства (включая переодевание персонала, перерывы и пересменку). При ручном фасовании размер серии для моделирования асептического процесса должен быть не меньше размера производственной серии, поскольку все операции при ручном фасовании являются вмешательством, которое необходимо проверить, размер серии для моделирования асептического процесса при автоматическом фасовании выбирается с учетом [пункта 78](#) настоящих Указаний.

77. Обоснование выбранного числа расфасованных первичных упаковок, продолжительности процесса фасования и выхода первичных упаковок должны быть включены в план моделирования асептического процесса.

78. Для производственных серий небольшого размера (менее 5000 штук упаковок) размер серии для моделирования асептического процесса должен быть не менее размера производственной серии.

Для серий среднего размера (от 5000 до 10000 штук упаковок) размер серии для моделирования асептического процесса должен быть сравнимым с размером производственной серии. При этом целесообразно наполнить дополнительные контейнеры для того, чтобы проверить все обычные асептические манипуляции и вмешательства персонала.

Для серий большого размера (более 10000 штук упаковок) следует выбрать один из следующих подходов:

а) переключение между наполнением контейнера питательной средой и пустыми контейнерами. Следует наполнить достаточное количество контейнеров для представления производственного процесса в нормальных условиях (выбор числа контейнеров должен быть основан на оценке риска загрязнения в процессе производства и точно имитировать действия во время реального производственного процесса), включая вмешательства персонала с соответствующей реальному производственному процессу периодичностью. При таком подходе линия работает, но питательной средой наполняются не все контейнеры. Питательная среда фасуется периодически в течение всего модельного асептического процесса, обязательно включая начало и конец рутинного производственного процесса, а также во время и сразу же после любого планируемого вмешательства персонала. При таком подходе персонал, процедуры и окружающая производственная среда полностью подвергаются оценке, но количество контейнеров с расфасованной питательной средой уменьшено;

б) переключение между наполнением контейнеров водой для инъекций и питательной средой. Моделирование асептического процесса выполняют способом, описанным в подпункте "а" настоящего пункта. При таком подходе линия работает, но часть контейнеров наполняется водой для инъекций. Наполнение контейнеров двумя различными жидкостями на альтернативной основе в рамках одного производственного цикла приводит к необходимости усложнения оборудования асептического наполнения (асептического розлива). Также следует учитывать воздействие на питательную среду разбавления, которое может привести к изменению способности питательной среды поддерживать рост микроорганизмов. Способность питательной среды стимулировать рост микроорганизмов должна быть подтверждена путем соответствующей валидации;

в) моделирование асептического процесса после завершения реального производственного процесса. Моделирование асептического процесса проводится после завершения производства промышленной серии без промежуточной стадии разборки-сборки, очистки, санитарной обработки или стерилизации технологического оборудования. Этот подход следует применять в сочетании с моделированием рутинного процесса производства, настройкой, запуском и началом наполнения контейнеров в рутинной эксплуатации производственной линии. Трубки для жидкого продукта следует промыть достаточным количеством жидкой питательной среды для удаления лекарственного препарата. Объем промывки должен быть установлен путем аттестации и указан в плане моделирования асептического процесса. Способность жидкой питательной среды

стимулировать рост микроорганизмов следует доказать путем валидации. Для лекарственных препаратов с антимикробными свойствами, трубки и все узлы производственной линии, контактирующие с такими лекарственными препаратами, следует заменить заново подготовленными и стерилизованными частями или оборудованием до начала проведения моделирования асептического процесса. При моделировании асептического процесса наполняют количество первичных упаковок, достаточное для имитации вмешательств, за период времени, в течение которого операторы должны работать в чистом помещении, не покидая это помещение для перерыва.

9. Осмотр первичных упаковок перед инкубацией

79. Следует валидировать процедуру рутинного осмотра продукта, направленную на удаление контейнеров с нарушенной целостностью после упаковки (например, отсутствующие или неправильно посаженные пробки (крышки), трещины в стекле флакона, несоответствующие колпачки и т.д.). Во время моделирования асептического процесса должна применяться такая же процедура осмотра для расфасованных первичных упаковок.

Условия инкубации

80. До начала инкубации для всех расфасованных первичных упаковок следует обеспечить контакт жидкой питательной среды со всеми внутренними поверхностями упаковки и компонентов укупорки, например, путем переворачивания контейнера.

Температура инкубирования должна поддерживать рост микроорганизмов, выделенных из производственной среды или из продукта и не должна выходить за пределы 20 - 35 °С, следует поддерживать температуру $\pm 2,5$ °С от установленной.

81. Также приемлемым является использование схемы инкубации с двумя температурными режимами: 20 - 25 °С в течение минимум 7 суток и затем при более высокой температуре (не превышающей 35 °С) в течение последующих 7 суток. Иные схемы инкубации должны основываться на вспомогательных данных.

82. Для предварительной оценки результатов инкубирования может оказаться пригодным контроль наполненных первичных упаковок в ранний период (от 3 до 7 суток инкубирования).

На питательную среду не следует насаивать инертный газ, даже если это делается во время моделирования асептического процесса при асептическом наполнении (асептическом розливе) реального продукта.

Микроорганизмы, присутствующие в емкости после проведения испытания, необходимо идентифицировать как минимум с указанием их рода, но предпочтительно до указания уровня вида, чтобы облегчить определение возможных источников контаминации.

Выбранную температуру инкубирования следует постоянно контролировать в течение всего периода инкубации.

КонсультантПлюс: примечание.

Нумерация разделов дана в соответствии с официальным текстом документа.

11. Осмотр упаковок после инкубации

83. По окончании инкубации проводится визуальный осмотр всех первичных упаковок на наличие микробного роста. Осмотр должен выполняться специально подготовленным персоналом. У персонала, занятого осмотром упаковок, следует регулярно проводить проверку зрения и оформлять в письменном виде ее результаты. Допускается часть первичных упаковок отбирать для осмотра во время инкубационного периода.

84. При выполнении осмотра после инкубации следует удостовериться, что в результате осмотра до инкубации обеспечено удаление всех первичных упаковок с дефектами. Если дефектные первичные упаковки обнаружены после инкубации, проводится расследование и разработка корректирующих действий.

12. Учет и сверка первичных упаковок

85. На каждой стадии моделирования асептического процесса: розлив, осмотр до и после инкубации должен выполняться точный подсчет и постадийная сверка первичных упаковок. При несоответствии количества упаковок следует провести расследование для установления источника различия и потенциального влияния этого различия количества упаковок на обоснованность и достоверность результатов моделирования асептического процесса.

13. Мониторинг окружающей производственной среды и персонала

86. При моделировании асептического процесса следует проводить контроль окружающей производственной среды и персонала в соответствии с установленными производителем лекарственных препаратов валидированными процедурами. Любые изменения обычных требований мониторинга окружающей производственной среды и персонала при моделировании асептического процесса (например, дополнительный отбор проб или изменения участков отбора проб) следует обосновать и оформить в письменном виде.

14. Наблюдение за проведением моделирования асептического процесса

87. За проведением моделирования асептического процесса следует наблюдать, чтобы гарантировать, что все запланированные мероприятия выполнены правильно.

88. Наблюдение за проведением моделирования асептического процесса должно начинаться с момента сборки и настройки оборудования и продолжаться до тех пор, пока процесс моделирования асептического процесса не завершится. Наблюдение должно выполняться компетентным персоналом. Результаты наблюдения следует оформить в письменном виде и (или) сделать видеозапись. Использование видеозаписи имеет преимущество, так как действия во время моделирования асептического процесса в дальнейшем могут быть подробно рассмотрены, использованы при расследовании причин неудачных испытаний, для усовершенствования

асептической техники и (или) для подготовки операторов.

15. Подготовка заключительного отчета

89. По результатам моделирования асептического процесса должен быть подготовлен заключительный отчет, в котором следует рассмотреть результаты испытаний, оценить соответствие критериям приемлемости, отклонения от плана и действия по их устранению, сформулировать вывод об успешности моделирования асептического процесса.

90. По записям моделирования асептического процесса следует проанализировать:

отклонения до наполнения;

время простоя и ремонта или во время наполнения;

а также записи по очистке и санитарной обработке, стерилизации компонентов продукта и оборудования, результаты испытаний фильтров на целостность.

Критические системы (например, HVAC фильтры, системы подачи сжатого воздуха (газа), воды, пара) должны быть проверены с целью подтверждения наличия документированных изменений и проведения повторной квалификации или на соответствие критериям приемлемости для этих изменений. Следует проверить записи по калибровке, проверке HEPA фильтров в зоне асептического наполнения (асептического розлива), подготовке всего персонала (по производству, обслуживанию, уборке), участвующего в процедуре наполнения. Для соответствующей оценки моделирования асептического процесса все первичные упаковки с жидкой питательной средой с обнаруженными признаками роста микроорганизмов должны быть исследованы и, если возможно, должна быть установлена причина контаминации, независимо от того, соответствует ли моделирование асептического процесса критериям приемлемости. Весь ход расследования и определение причины контаминации следует оформить в письменном виде.

91. В стандартном заключительном отчете приводится следующая информация, необходимая при проведении фармацевтической инспекции и оценки уполномоченными органами государств - членов Евразийского экономического союза:

а) краткое изложение процедур для следующих действий, которые применяются в асептических процессах и во время валидационных испытаний:

растворение (диспергирование) ингредиентов;

снабжение водой и ее качество;

очистка (дезинфекция, стерилизация) (если требуется) всего оборудования, поверхностей;

стерилизация критического оборудования, сосудов и трубопроводов;

испытание целостности фильтров;

монтаж, запуск и регулировка оборудования;

одевание и переодевание персонала;

б) полный отчет о валидации асептического процесса.

92. В полный отчет по валидации асептического процесса включается следующая информация:

дата и время наполнения средой;

идентификация помещения, в котором проводятся испытания;

тип и размер контейнера и компонентов укупорки;

скорость наполнения;

используемая среда;

длительность времени хранения среды в промежуточной емкости до фильтрации;

длительность времени, потребовавшегося для наполнения всех контейнеров;

заполняемый объем;

количество заполняемых емкостей;

количество отбракованных негерметичных первичных упаковок;

количество инкубированных первичных упаковок;

температура инкубации;

время инкубации;

используемые контрольные микроорганизмы;

результаты испытания на целостность фильтра (фильтров);

результаты мониторинга процесса производства;

краткая сводка по количеству и аттестации персонала, участвовавшего в испытаниях;

правила поведения персонала и записи, связанные с допустимыми вмешательствами оператора;

методики, используемые для имитации любых стадий нормального процесса наполнения;

установленные критерии.

93. Заключительный отчет представляет собой оценку данных из документации на серию и мониторинга окружающей производственной среды. На основании этой информации делается

вывод о приемлемости проведенных испытаний в качестве адекватного моделирования асептического процесса.

Заключительный следует согласовать и утвердить в порядке, установленном производителем.

16. Расследование

94. Результаты расследования неудачного моделирования могут определить причину или не найти ее. Для установленной причины следует принять и оформить в письменном виде корректирующие действия. Если причина не определена, может потребоваться несколько последовательных успешных моделирований процесса, чтобы подтвердить контроль над процессом. Отчет о расследовании должен включать как минимум следующую информацию:

краткая информация о происшествии;

перечень систем, работающих с отклонением, а также других исследованных систем;

основную причину и подтверждающую документацию (в случае обнаружения);

потенциальное влияние на предыдущие произведенные серии;

принятые корректирующие вмешательства и документы, подтверждающие выполнение этих вмешательств;

результат дополнительных моделирований процесса (если выполнялись);

соответствующие подписи (лиц, проводивших расследование отдельных систем, а также подписи руководителей производства и службы качества).

Расследование должно быть завершено своевременно.

VII. Постоянная оценка асептического процесса

95. Цель постоянной оценки асептического процесса заключается в подтверждении надлежащего контроля всех систем, которые влияют на асептическое производство. Проведение периодических испытаний моделирования асептического процесса является частью такой постоянной оценки.

96. Для постоянной оценки асептического процесса следует учитывать:

данные мониторинга окружающей производственной среды (в том числе инженерных систем, помещений и персонала);

результаты испытаний на стерильность (в том числе бионагрузку перед фильтрацией);

результаты валидации процессов стерилизации, а также контроля изменений.

Эти действия позволят оценить приемлемость системы контроля в дополнение к результатам моделирования асептического процесса.

97. Производитель определяет частоту проведения моделирования асептического процесса для каждого асептического процесса с учетом его особенностей (помещений, конструкции и производительности оборудования, времени производства, персонала и пр.). Для целей постоянной оценки асептического процесса следует проводить моделирование асептического процесса как правило 1 раз в 6 месяцев.

98. После остановок производства и масштабного технического обслуживания производственной линии в обязательном порядке выполняется внеплановая квалификация асептического процесса при помощи моделирования асептического процесса.

99. Внеплановая квалификация асептического производства с выполнением моделирования асептического процесса также может понадобиться после следующих изменений:

а) изменения в оборудовании (при этом замена деталей оборудования идентичными стандартными деталями не является модификацией оборудования);

б) модификация оборудования или помещений, которая потенциально влияет на качество воздуха или воздушного потока в асептической производственной среде;

в) существенные изменения в численности производственного персонала или переход на производство с 2 (или 3) сменами, если участок был аттестован только для асептического процесса, выполняемого в течение одной смены;

г) существенные изменения в асептическом процессе и (или) процедурах;

д) существенные изменения в методах подготовки или сборки оборудования;

е) добавление новых материалов первичной упаковки для продукта;

ж) выполнение корректирующих действий по устранению проблем, связанных с:

постоянным превышением пределов уровня тревоги (уровня действий) для результатов мониторинга критической производственной зоны;

отрицательным результатом испытания продукта на стерильность;

нарушением асептики в зоне асептического производства.

Приложение N 3
к Руководству по асептическим процессам
в фармацевтическом производстве

УКАЗАНИЯ ПО СТЕРИЛИЗАЦИИ ПАРОМ НА МЕСТЕ

1. В настоящем документе рассматриваются указания, применимые к системам стерилизации паром непосредственно на месте производства. Процесс стерилизации паром на месте требует строгого соблюдения процедур по удалению воздуха и конденсата, а также сохранения целостности системы после завершения стерилизации. Пар, использующийся для стерилизации паром на месте, должен быть сухим, насыщенным и не перегретым. Критическими параметрами процесса стерилизации паром на месте являются:

- время;
- температура;
- давление пара.

Следует точно определить значение минимального и максимального пределов для этих параметров и контролировать их на протяжении всего цикла стерилизации.

2. Конструкция системы стерилизации паром на месте с использованием пара должна обеспечивать:

- полное вытеснение или удаление воздуха;
- выпуск пара в нижних точках системы, чтобы исключить накопление конденсата;
- поддержание стерильности оборудования после завершения процесса стерилизации.

3. При разработке процесса стерилизации паром на месте учитывают следующие факторы:

а) пар необходимо подавать таким образом, чтобы облегчить его распределение по всем частям системы;

б) конструкции резервуара и (или) емкости системы должны быть спроектированы так, чтобы исключить удержание в них воздуха;

в) устройства для слива конденсата пара должны устанавливаться в нижних точках системы;

г) в системе стерилизации паром на месте с использованием пара клапаны, отводы для слива, застойные зоны, нижние точки, газовые фильтры и их корпуса внутри системы представляют типичные наиболее трудные для стерилизации участки ("наихудшие" участки или "холодные пятна"), поскольку являются участками, в которых может удерживаться воздух и (или) накапливаться конденсат;

д) трубопроводы должны иметь уклон в сторону дренажного слива с целью полного удаления конденсата. Другие части, в которых может удерживаться конденсат, должны иметь конструкцию, облегчающую их полный дренаж;

е) вытеснение воздуха паром должно достигаться путем применения надлежащим образом спроектированных систем и оптимально размещенных отводов для стравливания пара. При этом, как правило, используется гравитационное вытеснение воздуха паром, но также допускается использовать предварительное вакуумирование;

ж) отводы для стравливания пара после удаления воздуха должны быть закрытыми, если они не используются также для удаления конденсата;

з) после завершения цикла стерилизации в систему обычно вводится стерильный газ (воздух или азот) через стерилизующий фильтр. В это время система находится под повышенным давлением. Газ используется для продувки системы от пара и конденсата и поддержания небольшого положительного давления до начала работы оборудования. По мере того как трубопроводы остывают после стерилизации, в них создается частичный вакуум, поэтому важно поддерживать положительное давление с помощью стерильного газа.

4. При применении процесса стерилизации паром на месте для стерилизации фильтров рекомендуется учитывать следующие факторы:

а) слив для конденсата должен размещаться в нижней части как стерильной, так и нестерильной стороны каждого корпуса фильтра;

б) отводы для стравливания пара должны размещаться, при необходимости, в той части корпуса, в которой может удерживаться воздух;

в) перепад давления на фильтроэлементе при температуре стерилизации не должен превышать значений, рекомендованных производителем фильтров;

г) следует контролировать давление пара и перепад давления на фильтре;

д) следует измерять температуру во внутренней зоне для картриджного фильтра, если не проводится контроль температуры после фильтра;

е) картриджные фильтры должны быть ориентированы таким образом, чтобы конденсат мог сливаться с обеих сторон фильтра.

5. Следует контролировать содержание:

неконденсируемых газов в паре;

жидкой воды;

масла из компрессоров;

иных загрязнений согласно утвержденной производителем спецификации пара.

6. Конденсат пара по химическим показателям должен соответствовать спецификации воды очищенной.

Если система стерилизации паром на месте используется в производстве парентерального продукта (и других системах производства, в которых используется вода для инъекций), конденсат пара по химическим показателям должен соответствовать спецификации воды для инъекций.

7. Для проверки эффективности стерилизации паром на месте, как правило, применяются биологические индикаторы (например, высокоустойчивые споры, *Geobacillus stearothermophilus* в

количестве 10^6 КОЕ), которые инактивируются посредством частичного цикла стерилизации паром на месте. Как правило, при выполнении стерилизации паром на месте используется цикл стерилизации, разработанный на основе избыточной обработки.

8. Записи текущего мониторинга и контроля процесса стерилизации паром на месте должны включать в себя распечатки параметров цикла стерилизации (времени, температуры и давления), измеряемых в предварительно установленных участках стерилизуемого оборудования.
