

Перевод ООО «Чистые технологии»,

Федотов А. Е.

Корректировка 27.10.2023

Приложение 1 к правилам GMP ЕС

Утверждено 22.08.2022

Производство стерильных лекарственных средств

Оглавление

Номер раздела	Основное содержание
1. Область применения	Включает дополнительные области (иные, чем производство стерильных лекарственных средств), в которых могут применяться общие принципы данного приложения.
2. Общие принципы	Общие принципы, применяемые к производству стерильных лекарственных средств.
3. Фармацевтическая система качества (ФСК)	Выделяет специальные требования ФСК к производству стерильных лекарственных средств.
4. Помещения	Общее руководство, содержащее специальные требования к проектированию помещений и аттестации, включая использование барьерной технологии.
5. Оборудование	Общие требования к конструкции и эксплуатации оборудования.
6. Инженерные системы	Специальные требования к таким инженерным системам как подготовка воды, воздуха и вакуума.
7. Персонал	Требования к специальному обучению, знаниям и квалификации. Содержит также руководство по аттестации персонала.
8. Производство и специальные технологии	Руководство по асептическим процессам и процессам с финишной стерилизацией. Руководство по стерилизации продукции, оборудования и элементов упаковки. Рассматривает также разные процессы, такие как лиофилизация и «выдувание-наполнение-герметизация», к которым могут предъявляться специальные требования.
9. Контроль окружающей среды и процессов	Данный раздел отличается от раздела 4 тем, что он относится к текущему контролю (мониторингу) с учетом проекта (конструкции) систем и установления уровней предупреждения и анализа тенденций Приводятся также требования к имитации асептических процессов.
10. Контроль качества	Руководство по ряду специфических требований к контролю качества стерильной продукции.
11. Термины и определения	Пояснения к специальным терминам.

1. Область применения

Производство стерильных лекарственных средств включает в себя широкий спектр видов продукции (активные субстанции, вспомогательные вещества, первичные упаковочные материалы, готовые дозированные формы), размеров серий (от одной единицы до многих единиц продукции), процессов (от высоко автоматизированных систем до ручных операций), упаковочных материалов и технологий (например, биотехнология, классическое производство на основе малых молекул и закрытые системы). Настоящее приложение дает общее руководство, которое рекомендуется использовать при проектировании и контроле помещений, оборудования, систем и процессов для производства всей стерильной продукции с применением анализа рисков для качества (АРК) для предотвращения загрязнения готовой продукции микроорганизмами, частицами и эндотоксинами (пирогенами):-

АРК применяется к данному документу в целом, как правило, без ссылок в отдельных разделах. В случаях, когда заданы пределы, периодичности или области изменения, их следует рассматривать как минимальные требования. Они установлены на основании имеющегося опыта нормативной практики с целью обеспечения безопасности пациентов.

Настоящее приложение дает руководство по производству стерильной продукции. Однако некоторые принципы и правила, такие как стратегия контроля загрязнений, проектирование помещений, классификация чистых помещений, аттестация (испытаний), текущий контроль (мониторинг) и порядок переоборудования могут применяться и в производстве другой продукции, не являющейся стерильной, например, некоторые жидкости, кремы, мази и другая продукция с низким содержанием микробных загрязнений, но где важны контроль и снижение загрязнения микроорганизмами, частицами и эндотоксинами/пирогенами.

В случаях, когда производитель применяет данное руководство к производству нестерильной продукции, ему следует четко указывать, какие принципы применяются с документальным оформлением и показать соответствие этим принципам.

2. Основные принципы

2.1 К производству стерильной продукции предъявляются специальные требования с целью сведения к минимуму риска загрязнения микроорганизмами, частицами и эндотоксинами/пирогенами. К таким основным требованиям относятся:

i) Проект (конструкция) зданий, помещений, оборудования и процессов и их аттестация (испытания), где требуется, и последующий контроль следует выполнять в соответствии с Правилами производства лекарственных средств (GMP). При применении технологий (например, барьерных систем с ограниченным доступом – (RABS), изоляторов, роботизированных систем, ускоренных/альтернативных методов контроля) следует стремиться к повышению защиты продукции от возможных внешних источников загрязнения эндотоксинами/пирогенами, частицами и микроорганизмами, таких как персонал, материал, окружающая среда и быстрому обнаружению потенциальных загрязнений в окружающей среде и продукции.

ii) Персонал должен иметь необходимые квалификацию и опыт, пройти обучение и относиться к работе с особым вниманием в плане защиты стерильной продукции в процессе производства, упаковки и реализации.

iii) Разработку, приемку, аттестацию и контроль процессов и систем мониторинга производства стерильной продукции должен выполнять персонал, имеющий знания в области технологии, инженерных систем и микробиологии.

iv) Исходные и упаковочные материалы следует контролировать и испытывать в установленном порядке на предмет пригодности к использованию по загрязнению жизнеспособными организмами и эндотоксинами/пирогенами.

2.2 Процессы, оборудование, помещения и производственная деятельность следует рассматривать в соответствии с принципами анализа рисков, чтобы обеспечивать предупредительные действия по идентификации, научной оценке и контролю потенциальных рисков для качества. При использовании альтернативных подходов их следует обосновать, выполнить оценку и обеспечить снижение рисков с учетом выполнения требований данного приложения.

В первую очередь приоритетными задачами анализа рисков являются проектирование зданий, помещений, оборудования и процессов в соответствии с заданными требованиями с последующим применением хорошо отработанных технологий и, наконец, применения систем текущего контроля (мониторинга) как средства подтверждения того, что проект и технологии правильно реализованы и работают в соответствии с требованиями. Контроль (мониторинг) и испытания сами по себе не обеспечивают гарантию стерильности.

2.3 Следует применять стратегию контроля загрязнений (СКЗ) на всем предприятии с целью выявления критических контрольных точек и оценки эффективности всех принятых решений (проекта, технологии, технических средств и организации производства) и методов контроля, применяемых для снижения риска для качества и безопасности продукции. Стратегия контроля загрязнений является комплексной мерой по надежному предупреждению загрязнений. Следует критически пересматривать СКЗ и, если требуется, вносить в нее изменения имея в виду постоянное совершенствование методов производства и контроля. Их эффективность является частью периодического пересмотра системы управления. При наличии действующих систем контроля и их использования, может не потребоваться их изменения, но это должно быть отмечено в СКЗ и взаимодействие между системами должно быть понятным.

2.4 Контроль загрязнений и меры, предпринимаемые для сведения к минимуму риска загрязнений от источников микроорганизмов, эндотоксинов/пирогенов и частиц, включают ряд взаимосвязанных событий и действий. Как правило, они оцениваются и контролируются по отдельности, но учитывать их эффективность следует в комплексе.

2.5 Разработка СКЗ требует полного знания техники и технологии. Потенциальные источники загрязнений могут выделять микроорганизмы и клеточный дебрис (например,

пирогены, эндотоксины) и частицы (например, стекло и другие видимые и невидимые частицы).

В СКЗ должны быть учтены следующие элементы (перечень неисчерпывающий)

- i) проект предприятия и процессов, включая требуемую документацию;
- ii) помещения и оборудование;
- iii) персонал;
- iv) инженерные системы;
- v) контроль исходных материалов, включая внутривыпускной контроль;
- vi) первичные упаковочные и закупочные материалы;
- vii) утверждение поставщиков основных материалов, исполнителей работ по стерилизации материалов и одноразовых систем, а также оказывающих основные услуги;
- viii) управление работами, выполняемыми сторонними организациями, и контроль доступности информации, передаваемой сторонами, например, стерилизации по договору;
- ix) оценка рисков для процесса;
- x) аттестация (испытания) процессов;
- xi) аттестация процессов стерилизации;
- xii) профилактическое обслуживание - техническое обслуживание оборудования, инженерных систем и помещений (плановое и внеплановое), выполняемое так, чтобы не увеличить риск загрязнений;
- xiii) очистка и дезинфекция;
- xiv) системы текущего контроля (мониторинга), включая оценку целесообразности применения научно обоснованных альтернативных методов оптимизации обнаружения загрязнений окружающей среды;
- xv) порядок предупреждения – анализ тенденций, подробные расследования, установление первопричин, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA) и необходимости применения более эффективных методов расследования;
- xvi) постоянное улучшение, основанное на информации о перечисленных выше факторах.

2.6 В СКЗ следует включать все аспекты контроля загрязнений с текущим и периодическим рассмотрением и внесением изменений в рамках фармацевтической системы качества, если необходимо. Следует оценивать любое влияние изменений на СКЗ до и после их реализации.

2.7 Производитель должен принять все необходимые меры по обеспечению стерильности выпускаемой продукции в своем производстве. Не допускается обосновывать стерильность или другие показатели качества только за счет завершающих операций или контроля качества готовой продукции.

3. Фармацевтическая система качества (ФСК)

3.1 Производство стерильной продукции представляет собой комплекс действий, которые требуют дополнительного контроля и мер по обеспечению качества выпускаемой продукции. В соответствии с этим ФСК производителя должна быть ориентирована на выполнение специальных требований к производству стерильной продукции и обеспечивать эффективный контроль всех операций так, чтобы свести к минимуму риск загрязнения стерильной продукции микроорганизмами, частицами и эндотоксинами/пирогенами. В дополнение к требованиям к фармацевтической системе качества, приведенных в главе 1 правил GMP (часть I – Основные требования к лекарственным средствам) ФСК в производстве стерильной продукции должна включать в себя следующее:

i) Эффективная система анализа рисков должна быть встроена в жизненный цикл продукции с целью сведения к минимуму микробного загрязнения для обеспечения качества производимой стерильной продукции.

ii) Производитель должен иметь достаточные знания и опыт работы в отношении выпускаемой продукции, оборудования, инженерных систем и технологии производства, имеющих влияние на качество продукции.

iii) Анализ основной (первичной) причины сбоев в работе методов, процессов или отказов оборудования является ключевым моментом для правильного понимания риска для продукции и применения необходимых корректирующих и предупреждающих мер;

iv) Анализ рисков выполняется при разработке и функционировании СКЗ для идентификации, оценки, устранения (где требуется) и контроля риска загрязнений для предупреждения, контроля и контроля риска загрязнений. Анализ рисков следует выполнять в документальной форме с обоснованием решений по снижению риска и приемлемости остаточного риска.

v) Руководству предприятия следует тщательно рассматривать состояние с контролем на производстве в течение всего периода его работы. Следует регулярно рассматривать результаты анализа рисков при текущем контроле качества, контроле изменений и периодическом анализе качества.

vi) Завершающие операции, хранение и транспортирование стерильной продукции не должны подвергать риску готовую стерильную продукцию. Следует обращать внимание на целостность упаковки, риски загрязнения и предотвращение деградации за счет выполнения установленных требований к хранению продукции и обращению с ней.

vi) лица, ответственные за сертификацию/выпуск стерильной продукции должны иметь доступ к информации о производстве и качестве и обладать необходимыми знаниями и опытом в области производства стерильной продукции и ее критических для качества свойствах. Это необходимо, чтобы указанные лица могли установить, что стерильная продукция произведена в соответствии с требованиями, утвержденными процессами и имеет требуемое качество.

3.2 До сертификации/выпуска серии следует проводить тщательное расследование несоответствий, например, при контроле стерильности, контроле окружающей среды или

отклонений от инструкций. Расследование должно установить возможное влияние на процессы и качество продукции и на любые другие процессы или серии продукции. Следует четко обосновывать и документально оформлять причины, по которым продукция включена или исключена из рассмотрения при проведении расследования с документальным оформлением.

4 Помещения

4.1 Производство стерильной продукции следует организовывать в требуемых чистых помещениях, вход в которые должен осуществляться через комнаты переодевания, которые выполнены как воздушные шлюзы для персонала, и воздушные шлюзы для оборудования и материалов. Чистые помещения и комнаты переодевания должны быть выполнены согласно требованиям стандартов на чистые помещения с подачей приточного воздуха через фильтры требуемой эффективности. Текущий контроль (мониторинг) должен быть научно обоснован. Он должен давать эффективную оценку состояния окружающей среды в чистых помещениях, воздушных шлюзах и передаточных камерах.

4.2 Подготовка исходных материалов, приготовление продукции и наполнение должны выполняться с требуемым разделением техническими и организационными мерами в чистом помещении или в других помещениях для предотвращения перепутывания и загрязнения.

4.3 Системы с ограниченным доступом (RABS) или изоляторы являются эффективными средствами в обеспечении требуемых условий и сведении к минимуму микробного загрязнения, связанного с прямыми вмешательствами человека в критической зоне. Их применение следует учесть в СКЗ. В случае применения любых подходов, отличающихся от RABS или изоляторов, их следует обосновать.

4.4 Для производства стерильных лекарственных средств определены четыре типа чистых помещений (зон).

Зона А: Локальная зона для выполнения операций с высоким уровнем риска (например, асептическая технологическая линия; зона наполнения; бункер с пробками для закупки; зоны, где первичные упаковочные материалы или материалы для соединений в асептических условиях находятся в открытом состоянии под защитой непосредственно поступающего чистого воздуха). Как правило, эти условия обеспечиваются локальной защитой потоком воздуха, такой как рабочие зоны с однонаправленным потоком воздуха в RABS или изоляторах. Поддержание однонаправленного потока воздуха должно быть показано и подтверждено при аттестации для всей зоны А. Непосредственное вмешательство оператора в зону А (например, при отсутствии защитного барьера и перчаточных боксов) должно быть сведено к минимуму при разработке проекта помещений, конструкции оборудования и разработки процесса.

Зона В: В процессах асептического приготовления и наполнения – зона чистого помещения, непосредственно окружающая зону А (если нет изолятора). Следует непрерывно контролировать перепад давления воздуха. При использовании изолятора могут предусматриваться чистые помещения низшего класса, чем зона В (п. 4.20).

Зоны С и D: Чистые зоны для выполнения менее критических стадий производства стерильной продукции с наполнением в асептических условиях или в качестве окружающей среды для изоляторов. Они могут также использоваться для приготовления/наполнения продукции, подлежащей финишной стерилизации (раздел 8, специфические особенности операций при финишной стерилизации).

4.5 Все критические поверхности в чистых помещениях и критических зонах должны быть гладкими, непроницаемыми и не иметь повреждений с целью сведения к минимуму выделения или накопления частиц или микроорганизмов.

4.6 Чтобы уменьшить накопление пыли и облегчить очистку, в помещении не должно быть труднодоступных для очистки мест, поэтому выступающие части, полки, шкафы и оборудования должны быть минимальными. Конструкция дверей должна предусматривать отсутствие пазов, которые невозможно очистить. По этой причине применение раздвижных дверей может быть нежелательным.

4.7 Выделение частиц материалами конструкций помещения и используемых в нем, должно быть минимальным. Материалы должны допускать многократную обработку моющих, дезинфицирующих и спороцидных средств.

4.8 Конструкция потолков и их герметизация должны предотвращать проникание загрязнений из пространства над ними.

4.9 Не допускается устанавливать раковины и сливы в зонах А и В. В других зонах следует предусматривать разрыв струи между оборудованием или раковиной и канализационной трубой (воронкой). При удалении стоков в чистых помещениях более низких классов следует предусматривать трапы или гидрозатворы для предотвращения обратного потока, которые следует регулярно очищать, дезинфицировать и обслуживать.

4.10 Перемещение оборудования и материалов в чистые помещения и из них является одной из основных причин загрязнения. Следует оценивать любые действия персонала, которые могут нарушить чистоту чистых помещений или критических зон. Если их нельзя исключить, то следует предусмотреть необходимые меры контроля.

4.11 Следует перемещать материалы, оборудование и компоненты в зоны А и В в одном направлении. Где это возможно, предметы следует стерилизовать и перемещать в эти зоны через проходные стерилизаторы (например, двухдверные автоклавы или шкафы (туннели) депирогенизации, герметично встроенные в стены). Если стерилизация после перемещения невозможна, следует применить и аттестовать процессы, исключая попадание загрязнений (например, путем эффективной дезинфекции при перемещении, системы быстрого перемещения для изоляторов или удерживающие бактерии фильтры для жидких и газообразных сред). Удаление предметов из зон А и В (например, материалов, отходов, проб окружающей среды) следует выполнять по отдельному маршруту в одном направлении. Если это невозможно, то допускается перемещение материалов внутрь и наружу с разделением во времени и организацией контроля для исключения возможного загрязнения перемещаемых внутрь предметов.

4.12 Конструкция и порядок использования воздушных шлюзов должны обеспечивать физическое разделение, чтобы свести к минимуму загрязнения разных зон микроорганизмами и частицами. Воздушные шлюзы предназначены для движения персонала и материалов между зонами разных типов. Как правило, предусматриваются отдельные воздушные шлюзы для персонала и материалов. Если это нецелесообразно, то следует предусматривать разделение во времени движения персонала и материалов. В воздушных шлюзах следует предусматривать эффективное обтекание воздухом, прошедшим фильтрацию, для того, чтобы поддерживать в нем заданный класс чистоты. Зона перед выходом из воздушного шлюза должна иметь в оснащённом состоянии тот же уровень чистоты (по частицам и микроорганизмам), что и чистое помещение, в которое она ведёт. Рекомендуется предусматривать отдельные комнаты переодевания для входа в зоны В и выхода из них. Если это нецелесообразно, то следует предусмотреть разделение входа и выхода во времени по инструкции. Если согласно СКЗ риск загрязнений высок, то следует предусматривать отдельные комнаты переодевания для входа в производственные зоны и выхода из них.

Конструкция воздушных шлюзов должна удовлетворять следующим требованиям:

i. Воздушные шлюзы для персонала:

Предусматриваются зоны с повышением уровня чистоты (например, из зоны D в зону C, затем в зону B). Как правило, мойки для рук должны устанавливаться в первой части комнаты переодевания и не должны находиться в комнате переодевания, непосредственно ведущей в зону B.

ii. Материальные воздушные шлюзы (для перемещения материалов и оборудования):

- Допускается перемещение через материальные шлюзы и передаточные камеры в зоны А и В только материалов и оборудования, включённых в утверждённый перечень после аттестации этого процесса. Оборудование и материалы (предназначенные для использования в зонах А) следует защитить при перемещении через зоны В. Следует получить разрешение на перемещение любых предметов, не включённые в утверждённый перечень, в качестве исключения. Следует выполнить оценку риска и принять меры по его снижению с документальным оформлением согласно СКЗ производителя и предусмотреть специальную программу дезинфекции и контроля, согласованную службой обеспечения качества.
- Конструкция передаточных камер должна предусматривать защиту среды с более высоким уровнем чистоты, например, за счёт эффективного обдувания воздухом от приточного фильтра.
- При перемещении материалов или оборудования из чистого помещения с меньшими требованиями к чистоте или из неклассифицированной зоны в зону с более высокими требованиями к чистоте следует выполнять их очистки и дезинфекцию с учётом риска согласно СКЗ.

4.13 Не допускается нахождение обеих дверей воздушного шлюза или передаточной камеры в открытом состоянии одновременно. В воздушных шлюзах, ведущих в зоны А и В, следует предусматривать блокировку дверей. В воздушных шлюзах, ведущих в зоны С и D, следует предусматривать, как минимум, систему визуальной и/или звуковой сигнали-

зации. При необходимости поддерживать разделение зон, следует предусматривать задержку времени между закрыванием и открыванием заблокированных дверей.

4.14 В чистые помещения должен подаваться прошедший фильтры воздух, за счет чего поддерживается положительный перепад давления и/или перетекание воздуха в окружающие зоны более низкого класса во всех состояниях чистого помещения и эффективное обтекание самой зоны. Соседние помещения с различными классами чистоты должны иметь перепад давления не менее 10 Па (рекомендуемое значение). Особое внимание следует уделять защите критических зон. Рекомендации в отношении приточного воздуха и перепадов давления могут изменяться для предотвращения распространения определенных материалов (например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных продуктов или материалов, содержащих живые вирусы или бактерии). Решения могут включать создание положительного или отрицательного давления в воздушных шлюзах, которое предупреждает загрязнение окружающих зон опасными материалами. Для некоторых операций может потребоваться деконтаминация помещений и оборудования (например, чистых помещений, систем вентиляции и кондиционирования) и обработка удаляемого из чистых зон воздуха. Если требуется подача воздуха в защищаемую критическую зону, то воздух должен поступать из зоны с тем же или более высоким уровнем чистоты.

4.15 Следует выполнить визуализацию потоков воздуха в чистых помещениях и чистых зонах, чтобы показать отсутствие перетоков из менее чистой в более чистую зону и что воздух не движется из менее чистой зоны (например, пола) или через операторов или оборудование, что может привести к переносу загрязнений в зоны с более высоким уровнем чистоты. В зонах с однонаправленным потоком воздуха следует выполнить визуализацию потоков воздуха и оценить соответствие требованиям (п. п. 4.4 – 4.19). Если наполненные закрытые продукты передаются в соседние чистые помещения с низшим уровнем чистоты через небольшие отверстия, то следует выполнить визуализацию потока воздуха и показать, что он не идет из зоны с низшим уровнем чистоты в зону В. Если будет показано, что движение воздуха создает риск для чистой или критической зоны, то следует предпринять корректирующие действия, например, усовершенствовать конструкцию. Визуализацию потоков воздуха следует выполнять как в оснащем состоянии, так и в эксплуатируемом (например, при моделировании вмешательств оператора). Следует сохранять видеозапись потоков воздуха. Результаты, полученные при изучении визуализации воздуха, следует оформлять документально и учитывать их при разработке программы контроля окружающей среды.

4.16 Следует установить индикаторы перепада давления воздуха между чистыми помещениями и/или изоляторами и окружающей их средой. Точки отсчета и перепады давления с учетом их критичности должны быть указаны в СКЗ. Следует непрерывно контролировать и записывать критические перепады давления. Должна быть предусмотрена система предупреждения для немедленного обнаружения любых перебоев в подаче воздуха или снижении перепадов давления (ниже установленных пределов, обозначенных как критические) и извещения операторов. Не допускается отменять этот сигнал без проведения оценки. Должна быть разработана пошаговая инструкция, регламентирующая дей-

ствия при подаче сигнала предупреждения. Если предусматриваются задержки в подаче сигнала тревоги, то они должны быть оценены и обоснованы в СКЗ. В других случаях следует регулярно контролировать и записывать перепады давления.

4.17 Проектом помещений должна быть предусмотрена возможность обзора выполняемых производственных операций с внешней стороны зон А и В (например, через окна или камеры видеонаблюдения с полным обзором зоны и процесса для наблюдения и надзора без входа). Это требование следует выполнять при проектировании новых помещений, переоборудовании старых.

Барьерные технологии

4.18 Изоляторы или RABS позволяют применять технологии, отличающиеся от обычных процессов. Их конструкция должна обеспечивать защиту путем отделения зоны А от окружающего помещения. Следует свести к минимуму опасности при передаче или удалении предметов в ходе процесса с применением передовых технологий передачи или аттестованных систем, которые надежно предотвращают загрязнение и совместимы с применяемой технологией.

4.19 Технические и технологические решения должны обеспечивать поддержание требуемых условий для защиты открытого продукта при выполнении операций.

i. Изоляторы:

a. Конструкция открытых изоляторов должна включать зону А с непосредственной подачей воздуха в критическую зону и однонаправленным потоком, который обтекает открытый продукт и удаляется от него во время процесса.

b. Конструкция закрытых изоляторов должна включать зону А и необходимую защиту продукта в ходе процесса. В закрытых изоляторах поток воздуха может не быть полностью однонаправленным, если в них выполняются простые операции. В то же время никакие турбулентные потоки не должны приводить к риску загрязнения открытого продукта. Если технологическая линия входит в состав закрытого изолятора, то он должен включать зону А с непосредственной подачей воздуха в критическую зону и однонаправленным потоком, который обтекает открытый продукт и удаляется от него во время процесса.

c. Изоляторы с пониженным давлением только в случаях, когда изолирование продукта играет важную роль (например, радиофармацевтические препараты). Следует принять специальные меры по контролю риска для защиты критической зоны.

ii. RABS

Конструкция систем RABS должна обеспечивать выполнение требований к зоне А за счет однонаправленного потока воздуха и защитой критической зоны непосредственно поступающим в нее воздухом. Поток воздуха должен быть направлен от критической зоны в окружающую среду.

4.20 Среда, окружающая изолятор или RABS, должна обеспечивать сведение риска переноса загрязнений к минимуму.

i. Изоляторы:

a. Открытый изолятор следует устанавливать, как правило в зоне C (как минимум). Закрытый изолятор следует устанавливать, как правило, в зоне D (как минимум). Решение о классе окружающей среды должно быть основано на оценке риска и включено в СКЗ.

b. При оценке риска, связанного с изолятором, для СКЗ нужно учесть следующие ключевые факторы (перечень неисчерпывающий): программу борьбы с биозагрязнениями; степень автоматизации; влияние манипуляций в перчатках, которые потенциально могут нарушить непосредственную защиту точек критического процесса, влияние возможного нарушения целостности барьера/перчаток, применяемый порядок передачи и такие действия как наладка или техническое обслуживание, при которых может потребоваться открывание дверей до окончания биологической обработки изолятора. При обнаружении дополнительных факторов риска следует повысить требования к окружающему помещению, если иное не обосновано в СКЗ.

c. Для открытых изоляторов следует выполнить анализ потоков воздуха в отверстиях и показать отсутствие проникания воздуха внутрь.

ii. RABS

Для асептических процессов система RABS должна быть установлена, как минимум в зоне В. Следует выполнить анализ потоков воздуха и показать отсутствие проникания воздуха внутрь, включая дверные проемы, если это применимо.

4.21 Следует подтвердить достаточную механическую и химическую прочность материалов перчаточных систем (как изоляторов, так и RABS). Периодичность замены перчаток должна быть определена в СКЗ.

i. Изоляторы:

a. Следует выполнить испытания на утечку (контроль целостности) перчаточных систем в изоляторах обоснованным для этой цели методом с учетом фактора критичности. Испытания на утечку должны проводиться с установленной периодичностью. Как правило, контроль целостности перчаток следует выполнять с минимальной частотой в начале и в конце производства каждой серии или цикла (кампании). Дополнительный контроль целостности может потребоваться в зависимости от аттестованной длительности цикла.

Текущий контроль целостности перчаток должен включать визуальный осмотр при каждом использовании и выполняться после выполнения любой операции, которая может повлиять на целостность системы.

b. Контроль целостности (утечек) изолирующей системы следует выполнять с определенной периодичностью.

ii. RABS

Перчатки для систем RABS с зонами А следует стерилизовать перед установкой и стерилизовать или обрабатывать эффективным аттестованным методом перед каждым

производственным циклом. В случае контакта внутреннего объема с окружающей средой при выполнении операций следует провести дезинфекцию аттестованным методом после каждого случая контакта. Перчатки следует проверять визуально при каждом использовании и выполнять контроль целостности с установленной периодичностью (интервалами).

4.22 Следует определить и контролировать применение методов обработки (очистки и дезинфекции и, где требуется инактивации биологических материалов). Очистка является важным этапом перед проведением дезинфекции. Любые остатки после проведения очистки могут снизить эффективность обработки. Следует показать, что средства для очистки и дезинфекции не оказывают вредного влияния на продукцию, производимую в RABS или изоляторах.

i. Изоляторы

Процесс обработки внутри изолятора следует выполнять автоматическими методами, аттестовать и контролировать для заданных параметров цикла. Он должен предусматривать применение спороцидных средств в пригодной форме (например, газообразной или в виде паров). Перчатки должны быть растянуты и пальцы разделены, чтобы обеспечить контакт со средством. Используемые методы очистки и спороцидной дезинфекции должны обеспечивать отсутствие жизнеспособных микроорганизмов на внутренних поверхностях и в критической зоне изолятора.

ii. При спороцидной дезинфекции следует постоянно применять спороцидные средства по аттестованным методам, для которых показано, что обработка проводится надежно для всей внутренней поверхности и обеспечивает требуемую окружающую среду для асептических процессов.

Аттестация чистых помещений и установок для очистки воздуха

4.23 Чистые помещения и установки для очистки воздуха, такие как боксы с односторонним потоком воздуха, RABS и изоляторы, используемые в производстве стерильной продукции, должны быть аттестованы (испытаны) на соответствие требуемым показателям окружающей среды. Каждая производственная операция требует определенной чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии для сведения риска загрязнения продукции и материалов к минимуму. Следует поддерживать определенные уровни чистоты в оснащенных и в эксплуатируемых состояниях.

4.24 Аттестацию чистых помещений и установок для очистки воздуха следует проводить, используя методологию приложения 15. Следует четко различать аттестацию чистых помещений (включая классификацию) от текущего контроля в эксплуатации.

4.25 Аттестация чистых помещений и установок для очистки воздуха, является всеохватывающим процессом оценки их своему назначению. Аттестация чистых помещений и установок для очистки воздуха, будучи частью требований приложения 15, должна включать (где это нужно по условиям проекта или их эксплуатации) испытания:

- i Установленной системы фильтров на утечку и целостность;
- ii Потоков воздуха: расхода и скорости;

- iii Перепадов давления воздуха;
- iv Направления потоков воздуха и визуализацию;
- v Микробного загрязнения воздуха и поверхностей;
- vi Температуры;
- vii Относительной влажности;
- viii Восстановления чистоты;
- ix Герметизации (утечек).

Аттестация чистых помещений и установок для очистки воздуха выполняется по серии стандартов ИСО 14644.

4.26 Классификация чистых помещений входит в состав работ по их аттестации и является методом оценки соответствия общей чистоты воздуха чистых помещений и установок для очистки воздуха заданным требованиям путем определения концентрации частиц. Работы по классификации следует планировать и выполнять так, чтобы не оказать влияния на процесс качество или качество продукции. Например, первоначальную классификацию следует выполнять, а повторная классификация - имитации операций или имитации асептического процесса.

4.27 При классификации чистых помещений следует определять общее число частиц с размерами равными и большими 0,5 и 5,0 мкм. Испытания следует выполнять как в оснащённом, так и в эксплуатируемом состояниях на соответствие пределам, указанным в таблице 1.

Таблица 1 Максимальные концентрации частиц для целей классификации

Зона	Пределы концентраций частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм/м ³		Пределы концентраций частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм/м ³	
	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние
A	3 520	3 520 ^a	Не задано ^{a)}	Не задано ^{a)}
B	3 520	352 000	Не задано ^{a)}	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Не задано ^{b)}	29 300	Не задано ^{b)}

^{a)} Может выполняться классификация, включая частицы 5,0 мкм, если это указано в СКЗ или следует из тенденций предыдущего периода.

^{b)} Пределы для зон D в эксплуатации не заданы. Производителю следует задать пределы в эксплуатации на основе оценка рисков или текущих данных, если требуется.

4.28 Порядок определения минимального числа точек отбора проб и их расположения при классификации приведен в ИСО 14644-1. Для зон с асептическими процессами и окружающих их помещений (зоны A и B соответственно) могут предусматриваться до-

полнительные точки отбора проб и следует оценить все критические технологические зоны, такие как наполнения и герметизации вблизи питающих бункеров. Критические технологические точки должны быть оценены исходя из риска с документальным оформлением и знаний о процессе и операциях, выполняемых в этой зоне.

4.29 Классификацию чистых помещений следует выполнять в оснащем состоянии и в эксплуатации.

i. В оснащем состоянии монтаж всех инженерных систем завершен, включая функционирование систем вентиляции и кондиционирования воздуха, когда основное технологическое оборудование установлено как предусмотрено, но не работает и персонал в помещении отсутствует.

ii. В эксплуатируемом состоянии монтаж чистого помещения завершен, системы вентиляции и кондиционирования воздуха работают полностью, оборудование установлено и работает, как предусмотрено производителем с максимальным числом присутствующего персонала, который выполняет или имитирует выполнение технологических операций.

iii. Соответствие пределов для общего числа частиц в оснащем состоянии по таблице быть достигнуто после периода «очистки» по завершению работы и приведения в порядок (очистки) технологической линии. Период «очистки» (рекомендуемое значение – менее 20 мин.) следует определять при аттестации помещений и указывать в инструкциях по восстановлению аттестованного состояния после нарушения уровня чистоты при работе.

4.30 Скорость однонаправленного потока воздуха должна быть ясно подтверждена в протоколе аттестации, включая указание точек измерения скорости воздуха. Следует установить, измерить и поддерживать скорость потока воздуха, чтобы однонаправленный поток воздуха обеспечивал защиту продукта и компонентов в рабочей зоне (например, где выполняются операции с высоким риском и где продукт и/или компонент находятся в открытом виде). Системы с однонаправленным потоком воздуха должны обеспечивать однородную скорость потока в пределах от 0,36 до 0,54 м/с (рекомендуемое значение) в рабочей зоне, если иное не обосновано научно в СКЗ. Визуализация потоков воздуха должна коррелировать с измерениями скорости воздуха.

4.31 При аттестации чистых помещений следует определять микробное загрязнение воздуха. Число точек отбора проб должно быть основано на документально оформленной оценке рисков и результатов, полученных при классификации чистого помещения, визуализации потоков воздуха, знании процесса и операций, выполняемых в данной зоне. Предельно допустимые уровни микробного загрязнения при аттестации для каждой зоны приведены в таблице 2. Аттестация должна выполняться как в оснащем, так и в эксплуатируемом состояниях.

Таблица 2

Максимально допустимые уровни микробного загрязнения при аттестации

Зона	Проба воздуха, КОЕ/м ³	Седиментационные пластины (диаметр 90 мм), КОЕ/4 ч ^{а)}	Контактные пластины (диаметр 55 мм), КОЕ/пластина
A	Отсутствие роста		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

а) Седиментационные пластины следует экспонировать в течение выполнения операций и заменять, как требуется, но не более чем через 4 ч. Время экспозиции следует определять на основе **анализа роста микрофлоры**, причем оно не должно приводить к высыханию среды.

Примечание 1: Все методы, приведенные для аттестации отдельной зоны, должны применяться именно для этой зоны. Если один из методов таблицы не используется, или применяется альтернативный метод, то этому следует дать обоснование.

Примечание 2: Во всем документе используются пределы, выраженные в КОЕ. Если используются другие или новые методы, которые дают результаты, отличающиеся от КОЕ, то производитель должен научно обосновать эти пределы и, если возможно, сопоставить их с КОЕ.

Примечание 3: При аттестации процесса переодевания персонала следует применять пределы для контактных пластин и отпечаток с перчаток по таблице 6.

Примечание 4: Методы отбора проб не должны приводить к риску загрязнения производственных операций.

4.32 Повторную аттестацию чистых помещений и **установок для очистки воздуха** следует выполнять периодически по утвержденным методикам. При повторной аттестации следует проверять, как минимум:

- класс чистоты (по общей концентрации частиц);
- целостность финишных фильтров;
- расходы воздуха;
- перепады давления воздуха между помещениями;

- скорость потока воздуха (примечание: для зон В; С и D контроль скорости воздуха следует выполнять в соответствии с оценкой риска документально оформленной в СКЗ. Но ее нужно проверять для линий наполнения, находящихся в зоне однонаправленного потока (например, при наполнении продукции, подлежащей финишной стерилизации или окружении зоны А и RABS). Для зон с неоднаправленным потоком измерения скорости воздуха следует заменить на контроль восстановления.

Повторную аттестацию зон А и В следует проводить не реже, чем один раз в 6 мес.
Повторную аттестацию зон С и D следует проводить не реже, чем один раз в 12 мес.

В состав работ по повторной аттестации должны входить, как минимум, перечисленные выше работы. Ее следует также проводить после устранения причин несоответствия оборудования требованиям или условий в помещениях или после внесения изменений в оборудование, помещения или процессы. Следует определить значимость изменения в процессе их внесения. Примеры изменений, которые следует принять во внимание (перечень неисчерпывающий):

- i. Прерывание движения воздуха, которое может оказать влияние на работу помещения.
- ii. Изменение проекта чистого помещения или эксплуатационных параметров системы отопления, вентиляции и кондиционирования.
- iii. Работы по специальному техническому обслуживанию, которые оказывают влияние на работу помещения (например, замена финишных фильтров).

Дезинфекция

4.33 Дезинфекция чистых зон играет особенно важную роль. Их следует тщательно очищать и дезинфицировать в соответствии с письменной инструкцией. Для того, чтобы дезинфекция была эффективной, сначала необходимо выполнить очистку для удаления загрязнений с поверхностей. Процесс очистки должен эффективно удалять остатки дезинфицирующих средств. Следует использовать более одного типа дезинфицирующего средства, причем разные средства должны различаться по действию, и их совместное использование эффективно против бактерий и грибов. Следует периодически применять спороцидное средство. Следует показать, что дезинфицирующие средства эффективны в течение всего срока годности их использования с учетом соответствующего времени контакта, способа применения и поверхностей, на которых они используются. Следует регулярно проводить мониторинг, чтобы показать эффективность дезинфекции и обнаружить изменения в характере микрофлоры (например, организмов, устойчивых к применяемым в данное время дезинфицирующим средствам).

4.34 Процесс дезинфекции должен быть аттестован. При аттестации следует показать пригодность и эффективность дезинфицирующего средства при работе по принятому методу и на применяемом материале или материале-представителе, если это обосновано, а также подтвердить срок годности приготавливаемого раствора.

4.35 Дезинфицирующие и моющие средства для зон А и В должны **быть стерильными** перед применением. К дезинфицирующим средствам для зон С и D также может предъявляться требование стерильности, если указано в СКЗ. Если растворение/приготовление дезинфицирующих и моющих средств выполняет производитель стерильной продукции, то следует принять меры защиты от загрязнений и контролировать уровень микробного загрязнения. Растворы следует хранить в вымытых сосудах (и, если требуется, стерилизованных) в течение определенного периода. Если применяются гото-

вые дезинфицирующие и моющие средства, то могут быть признаны сертификаты анализа или соответствия в комплексе мер по аттестации поставщика.

4.36 При применении фумигации или дезинфекции парами (например, парами перекиси водорода) для обработки чистых помещений и поверхностей, то следует понять и аттестовать эффективность каждого средства для фумигации и системы распыления.

5 Оборудование

5.1 Следует иметь подробное и оформленное документально описание конструкции оборудования (включая чертежи и технологические схемы, при необходимости). Это должно входить в состав документации при первичной аттестации и в дальнейшем актуализироваться.

5.2 Требования к контролю оборудования должны быть определены в спецификации пользователя на ранних стадиях разработки и подтверждаться при аттестации. Следует рассматривать случаи появления сигналов тревоги в ходе процесса и в оборудовании и проводить анализ тенденций. Периодичность оценки уровней тревоги зависит от критичности параметров (действия при тревоге в критических случаях следует предпринимать немедленно).

5.3 Конструкция, установка и расположение оборудования, фитингов (мест соединения) и зон обслуживания должны, по возможности, предусматривать возможность работы с оборудованием, его технического обслуживания и ремонта снаружи чистой зоны. Если при выполнении технического обслуживания в чистом помещении поддерживать требуемый уровень чистоты и/или асептики невозможно, то следует принять меры предосторожности, такие как ограничение доступа в рабочую зону и допуск в нее только специального персонала, разработка четкой инструкции по работе и техническому обслуживанию. Следует проводить дополнительную дезинфекцию или контроль окружающей среды. При необходимости проведения стерилизации ее следует выполнять после максимально полной разборки оборудования (насколько это возможно).

5.4 Следует аттестовать процесс очистки и показать, что он:

- i. Удаляет любые остатки или дебрис, которые могут оказать отрицательное влияние на эффективность используемого стерилизующего средства.
- ii. Сводит к минимуму загрязнение продукции химическими веществами, микроорганизмами и частицами в течение выполнения процесса и до проведения дезинфекции.

5.5 В асептическом производстве детали, вступающие в прямой или не прямой контакт с продуктом, должны быть стерилизованы. К деталям, вступающим в прямой контакт с продуктом, относятся те, через которые продукт проходит (например, иглы наполнения и насосы). При не прямом контакте деталь не соприкасается с продуктом, но возможен ее контакт с другими стерилизованными поверхностями, стерильность которых критична в обеспечении стерильности продукта в целом (например, бункер для пробок и тракт их подачи и стерильные компоненты).

5.6 Все оборудование, такое как стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, системы подготовки воды, подлежит аттестации (испытаниям), контролю и пла-

новому техническому обслуживанию. Их повторный ввод в действие должен быть разрешен в установленном порядке.

5.7 Если требуется провести внеплановое техническое обслуживание оборудования, критичного для стерильности продукта, то следует выполнить оценку его возможного влияния на стерильность продукта с документальным оформлением.

5.8 Ленты конвейеров не должны пересекать разделительный барьер между зонами А или В и производственной зоной с меньшей чистотой воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации (например, в туннеле стерилизации).

5.9 Счетчики частиц должны быть аттестованы (калиброваны), включая пробоотборные трубки. Следует выполнять рекомендации производителя по диаметрам трубок и радиусам изгиба. Как правило, длина трубок не должна превышать 1 м, если не обосновано иное. Число изгибов должно быть сведено к минимуму. При аттестации чистых помещений следует применять портативные счетчики частиц с короткой пробоотборной трубкой. Для однонаправленного потока воздуха следует использовать изокинетические пробоотборники. Их следует ориентировать надлежащим образом и располагать насколько возможно вблизи критических точек, чтобы обеспечить представительность проб.

6 Инженерные системы

6.1 Вид и объем контроля инженерных систем должен соответствовать риску, связанному с этими системами. Влияние систем должно быть установлено путем оценки риска и оформлено документально как часть СКЗ.

6.2 Как правило, к факторам повышенного риска в инженерных системах относятся:

- i. Прямой контакт с продуктом, например, воды для мойки или ополаскивания, газов и пара для стерилизации;
- ii. Контакт с материалами, которые станут частью продукта;
- iii. Контакт поверхностей, которые будут вступать в соприкосновение продуктом;
- iv. Другие факторы, которые оказывают прямое влияние на продукт.

6.3 Инженерное оборудование должно быть сконструировано, установлено, аттестовано, должны быть организованы его эксплуатация, техническое обслуживание и контроль так, чтобы его функционирование выполнялось в соответствии с требованиями.

6.4 Следует регулярно проводить анализ тенденций изменения критических параметров инженерных систем, представляющих высокий риск, чтобы убедиться в том, что они по-прежнему работают должным образом.

6.5 Следует вести документацию на инженерные системы в течение всего срока эксплуатации. В ее состав должны входить действующие чертежи и схемы, перечень материалов и спецификация на систему. Как правило, к важной информации относится следующее:

- i. Направление потока в трубопроводах, уклоны труб, их диаметры и длины.
- ii. Данные о резервуарах и сосудах.
- iii. Данные о вентилях, фильтрах сливах, точках отбора проб и потребления.

6.6 Не рекомендуется прокладывать в чистых помещениях трубопроводы, воздуховоды и монтировать системы распределения. Если это невозможно, то системы должны быть установлены так, чтобы не создавалось застойных зон, негерметизированных отверстий и трудных для очистки поверхностей.

Системы подготовки воды

6.7 Системы подготовки и распределения воды должны быть разработаны, изготовлены, установлены, приняты, аттестованы, их следует контролировать и обслуживать для предотвращения микробных загрязнений так, чтобы обеспечить надежную подготовку воды требуемого качества. Следует сводить к минимуму риск наличия частиц, загрязнения микроорганизмами и их роста, а также эндотоксинов/пирогенов (например, за счет уклонов трубопроводов для обеспечения полного дренажа и исключения застойных зон). Следует уделить особое внимание контролю и техническому обслуживанию фильтров (при их наличии). Приготовление воды должно выполняться в соответствии с действующей фармакопеей.

6.8 Системы подготовки воды должны быть аттестованы с учетом сезонных изменений, чтобы обеспечить требуемый уровень контроля по физическим, химическим и микробиологическим показателям.

6.9 В трубопроводах должен поддерживаться турбулентный поток воды, чтобы свести к минимуму риск адгезии микроорганизмов и последующего образования биопленок.

6.10 Воду для инъекций (ВДИ) следует получать из воды, отвечающей требованиям, которые были получены при аттестации. Ее следует хранить и распределять так, чтобы исключить рост микроорганизмов (например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше 70 °С). ВДИ следует приготавливать методом дистилляции или с применением другого процесса очистки, который эквивалентен дистилляции. Этот процесс может включать обратный осмос в сочетании с такими методами как электродеионизация, ультрафильтрация или нанофильтрация.

6.11 Если накопительные емкости для ВДИ оснащены гидрофобными вентиляционными фильтрами, удерживающими бактерии, то эти фильтры не должны являться источниками загрязнения и их целостность должна проверяться до установки и после использования. Следует предусмотреть меры по предотвращению образования конденсата на фильтре (например, за счет подогрева).

6.12 Для предотвращения образования биопленок следует проводить стерилизацию, дезинфекцию или регенерацию систем подготовки воды по утвержденному графику и при принятии мер при превышении допустимых пределов или требований спецификации. После дезинфекции системы подготовки воды ее следует промыть аттестованным методом. После дезинфекции (регенерации) следует выполнить анализ воды. Результаты химического анализа должны быть утверждены до возобновления использования системы и должно быть проверено соответствие результатов микробиологического контроля (контроля эндотоксинов) требованиям спецификации, которые должны быть утверждены до сертификации (выпуска в реализацию) серии, для которой использована вода из системы.

6.13 Следует проводить регулярный химический и микробиологический анализ систем подготовки воды для подтверждения соответствия требованиям. Уровни предупреждения должны быть основаны на данных первоначальной аттестации и затем следует проводить их периодическую оценку на основе данных повторной аттестации, текущего контроля и анализа. Этот анализ позволяет обнаружить отрицательные тенденции в работе системы. Пробы должны отбираться во всех точках подключения и потребления с заданной периодичностью. Отбор проб должен отражать требования СКЗ и включать все точки потребления, с заданными интервалами, чтобы обеспечить представительность проб воды на регулярной основе. Планы отбора проб должны быть основаны на данных аттестации и учитывать возможные наихудшие точки отбора проб и предусматривать отбор не менее одной представительной пробы каждый день для воды, используемой в производстве.

6.14 Случаи выхода за пределы предупреждения следует оформлять документально, рассматривать и анализировать на предмет установления, является ли этот случай единственным или результаты анализа указывают на отрицательную тенденцию или деградацию системы. Следует анализировать каждый случай выхода за предел действия, чтобы определить возможную первопричину и возможное влияние использования воды на качество продукции и процесс производства.

6.15 В системах подготовки ВДИ следует предусматривать непрерывный контроль таких параметров как общий органический углерод (Total Organic Carbon, TOC) и проводимость, поскольку они дают лучшую оценку работы всей системы, чем отдельные отборы проб. Места размещения сенсоров следует определять на основе оценки риска.

Пар, используемый для стерилизации

6.16 Исходная вода, подаваемая в генератор чистого пара, должна пройти необходимую очистку. Качество пара в соответствии с заданными пределами химических загрязнений и эндотоксинов должно обеспечиваться конструкцией генератора чистого пара, подтверждено при аттестации и поддерживаться в эксплуатации.

6.17 Пар, используемый непосредственно для стерилизации, должен иметь требуемое качество и не должен содержать загрязнений на уровне, при котором может произойти загрязнение продукции или оборудования. Если генератор производит чистый пар, используемый для непосредственной стерилизации материалов или поверхностей, вступающих в контакт с продуктом (например, загрузки автоклава твердыми пористыми материалами), конденсат пара должен соответствовать действующей статье фармакопеи на ВДИ (микробиологический контроль конденсата пара не обязателен). Следует иметь график плана отбора проб чистого пара в представительном объеме для проведения регулярного анализа. Следует периодически оценивать другие параметры чистого пара, используемого для стерилизации на соответствие значениям, полученным при аттестации. В число этих параметров следует включать, например, неконденсируемые газы, степень сухости пара (сухости фракции), качество перегретого пара и конденсата, если не установлено иное.

Системы сжатых газов и вакуума

6.18 Сжатые газы, которые могут вступать в прямой контакт с продуктом или поверхностями первичной упаковки, должны иметь требуемую химическую и микробиологическую чистоту и чистоту по частицам. Следует задать значения всех параметров, включая содержание масел и воды с учетом назначения и типа газа, конструкции системы приготовления газа и, если нужно, требования действующей фармакопейной статье или требованиям к качеству продукции.

6.19 Газы, используемые в асептическом производстве, должны пройти через стерилизующие фильтры (с номинальным размером пор не более 0,22 мкм) в точке потребления. Если фильтр используется для производства серии (например, для фильтрования газа в процессе асептического наполнения) или как вентиляционный фильтр в резервуаре, то следует проверять его целостность и результаты рассматривать при сертификации/выпуске серии. Следует стерилизовать все трубы после финишного стерилизующего фильтра. Если газы используются в процессе производства, то следует периодически проверять их микробиологическую чистоту в точке потребления.

6.20 Следует предусмотреть защиту от обратного потока при выключении систем вакуумирования или сжатого воздуха, если существует риск для продукта.

Системы подогрева, охлаждения и гидравлические системы

6.21 Основные части гидравлических систем или систем подогрева и охлаждения должны, по возможности, находиться за пределами помещений наполнения. Следует принять необходимые меры по недопущению проливов и/или перекрестных загрязнений, связанных с жидкостями, используемыми в этих системах.

6.22 Должно быть обеспечено обнаружение любых представляющих риск утечек в этих системах (например, системы контроля утечек).

7. Персонал

7.1 Производитель должен иметь необходимый персонал, имеющий требуемую квалификацию и опыт работы в производстве и контроле качества стерильных лекарственных средств и в любой специальной технологии, используемой на данном производстве, для обеспечения соответствия правилам GMP для производства стерильных лекарственных средств.

7.2 В чистых помещениях допускается нахождение только минимально необходимого персонала. Следует определить предельно допустимое число лиц в чистых помещениях, оформить это документально и учитывать при первоначальной аттестации и имитации асептического процесса так, чтобы не нарушить условия стерильности.

7.3 Весь персонал, включая персонал, выполняющий уборку, техническое обслуживание, контроль и имеющий доступ в чистое помещение должен проходить регулярное обучение, аттестацию на правильность переодевания и оценку по вопросам, связанным с правильным производством стерильной продукции. В программу обучения должны входить основы микробиологии и гигиены с акцентом на работу в чистых помещениях, контроль загрязнений, асептические процессы и защиту стерильной продукции (для операто-

ров, входящих в зоны В и/или имеющих доступ в зоны А) и возможным последствиям для безопасности пациента, если продукт окажется нестерильным. Обучение должно исходить из критичности выполняемых операций и зон, в которых персонал работает.

7.4 Персонал, входящий в чистые помещения с зонами А и В должен пройти обучение порядку переодевания и поведению с учетом требований асептики. Следует проверять правильность переодевания по требованиям асептики, подтверждать это (аттестовать персонал) и проводить периодическую проверку не реже одного раза в год с визуальным и микробиологическим контролем, включая такие дополнительные точки, как предплечья, грудь и капюшон (маска для лица и лоб). Рекомендуемые пределы даны в 9.30. К входу без сопровождения в зоны А и В, в которых выполняются или будут выполняться асептические операции, допускается только аттестованный персонал, прошедший проверку правильности переодевания и участвовавший в успешной имитации асептического процесса.

7.5 Не допускается вход в зоны В или А неаттестованного персонала при выполнении операций. В исключительных случаях и при необходимости производитель может ввести письменные инструкции, устанавливающие порядок входа неаттестованного персонала в зоны А и В. Аттестованное лицо от производителя должно наблюдать за неаттестованным персоналом при его действиях и должно оценивать влияние этих действий на чистоту зоны. Доступ этих лиц должен быть оценен и оформлен документально согласно системе качества предприятия.

7.6 Следует предусмотреть систему дисквалификации персонала с лишением права работы или входа в чистые помещения без сопровождения, которая должна включать постоянную оценку и/или обнаружение отрицательных тенденций по программе контроля персонала и/или после того, как из-за него имитация асептического процесса оказалась неудачной. В случае дисквалификации оператора он может быть допущен к выполнению асептических операций только после прохождения повторного обучения и повторной аттестации. Для операторов, входящих в зоны В или выполняющих действия в зоне А, эта повторная аттестация должна включать проверку на успешное участие в имитации асептического процесса.

7.7 Высокие стандарты по личной гигиене и чистоте играют важную роль в предотвращении избыточных выделений или повышенного риска внесения микробных загрязнений. Персонал, занятый в производстве стерильной продукции, должен быть проинструктирован о необходимости докладывать о любых особенностях здоровья или заболеваниях, которые могут привести к выделению необычного количества и видов загрязнений, которые могут повлиять на допуск в чистое помещение. Следует возложить на компетентных лиц и оформить в инструкциях требования к состоянию здоровья персонала и принимаемые к нему действия, если он может внести нежелательные опасные микроорганизмы.

7.8 Не допускается к входу в зоны производства стерильной продукции персонал, который был занят в операциях с материалами тканей человека или животных или культурами микроорганизмов, иными, чем используются в текущем технологическом процессе, или выполнял другие действия, которые могут оказать отрицательное влияние на каче-

ство (например, привести к микробному загрязнению), если не выполнены и документально не оформлены ясные и эффективные порядок обработки и правила входа.

7.9 Не допускается вносить в чистые зоны наручные часы, косметические средства, ювелирные изделия и другие личные предметы, такие как мобильные телефоны, а также предметы, не являющиеся необходимыми. В чистых помещениях могут использоваться электронные устройства (например, мобильные телефоны и планшеты), которые поставляются исключительно для чистых помещений и имеют конструкцию, предусматривающую возможность очистки и дезинфекции для данных зон. Использование и дезинфекция таких устройств должно быть учтены в СКЗ.

7.10 Переодевание и мытье рук при входе в чистые помещения должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями, предназначенными для сведения к минимуму загрязнения одежды для чистых зон или переноса загрязнений в чистые зоны.

7.11 Вид одежды и ее качество должны соответствовать процессу и типу рабочей зоны. Ее следует носить так, чтобы обеспечить защиту продукции от загрязнений. Если одежда должна защищать оператора от продукта, то при этом не должна снижаться защита продукта от загрязнений. Следует визуально проверять одежду на чистоту и целостность непосредственно перед ее одеванием и после одевания. Целостность одежды следует также проверять после выхода. Для прошедшей стерилизацию одежды и средств защиты для глаз следует с особым вниманием убедиться в том, что время стерилизации выдержано и целостность их упаковки проверена визуально до использования. Одежду многократного использования (включая защиту для глаз) следует заменять при обнаружении повреждений или с определенной периодичностью, установленной при аттестации. В программу аттестации одежды должны входить все необходимые требования по контролю, включая повреждения одежды, которые не могут быть обнаружены при визуальном осмотре.

7.12 Одежда должна ограничивать выделения при выполнении операций.

7.13 К одежде, предназначенной для зон различных классов чистоты, предъявляются следующие требования:

i Зона В (включая доступ и работу в зоне А): до одевания стерильного комбинезона следует надеть нижнюю одежду (п. 7.14). При одевании стерильной одежды следует использовать стерильные, неопудренные резиновые или полимерные перчатки. Стерильный головной убор должен полностью закрывать все волосы на голове и лице. Если головной убор не является единым целым с одеждой, то его края должны быть убраны под воротник стерильного костюма. Следует носить стерильную маску и стерильную защиту для глаз (например, защитные очки), чтобы закрыть всю кожу лица и предотвратить распространение капель и частиц. Следует носить стерильную обувь (например, бахилы). Нижняя часть штанов должна быть заправлена внутрь бахил. Рукава одежды должны быть заправлены под вторую пару перчаток, надеваемую на первую при переодевании. Защитная одежда не должна выделять волокон или частиц и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела. При аттестации одежды следует оценить выделение ею частиц и эффективность по удержанию частиц. Одежда должна быть упакована и уложена так, чтобы опера-

тор мог одеть не касаясь наружных поверхностей одежды и не допустить касание одеждой пола.

ii Зона С: Волосы, борода и усы должны быть закрыты. Следует носить костюм (комбинезон или куртка – брюки), плотно облегающий запястья, с воротником-стойкой и соответствующим образом дезинфицированные обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц.

iii Зона D: Волосы, борода и усы должны быть закрыты. Следует носить защитный костюм общего назначения, и соответствующим образом дезинфицированную обувь или бахилы. Должны быть приняты меры для предотвращения проникания любого загрязнения в чистую зону извне.

iv При выполнении операций, чувствительных к риску загрязнений, как определено в СКЗ, в зонах С и D могут потребоваться дополнительные принадлежности одежды, включая перчатки и маску.

7.14 Переодевание в одежду для чистых помещений следует выполнять в комнатах переодевания соответствующего класса чистоты для обеспечения чистых условий при переодевании. Наружная одежда, включая носки (не относящиеся к нижней одежде) не должна попадать в комнаты переодевания, ведущие в зоны В и С. **До входа в зоны В и С** следует одевать принадлежащие производству одежду из одной или двух частей (включая брюки), которая покрывает руки и ноги на всю длину, и носки. Эти производственные одежда и носки не должны представлять риск загрязнения для комнаты переодевания или процесса.

7.15 Каждый работник, входящий в зоны А или В, должен одевать чистый стерильный комплект защитной одежды (включая защиту для глаз и маску) требуемого размера при каждом входе. Максимальный период, в течение которого можно носить стерильную одежду до замены в течение смены должен быть определен при аттестации одежды.

7.16 Во время работы перчатки следует регулярно дезинфицировать. Одежду и перчатки следует немедленно заменять при повреждении или любом риске загрязнения продукта.

7.17 Многоцветную одежду для чистых помещений следует обрабатывать в прачечных, отделенных от производственной зоны. Процесс обработки должен быть аттестован, включая проверку отсутствия повреждений одежды или ее загрязнения волокнами или частицами при повторяющейся обработке. Прачечные не должны приносить риск загрязнения или перекрестных загрязнений. Небрежное обращение с одеждой и ее использование могут повредить волокна и увеличить риск выделения частиц. Следует выполнять визуальный контроль одежды после стирки до ее упаковки на предмет наличия повреждений и визуальную чистоту. Процесс обращения с одеждой должен быть оценен и определен как часть Методики аттестации одежды и должен включать максимальное число циклов стирки и стерилизации.

7.18 Следует свести к минимуму выполнение в чистых зонах работ, не являющихся критическими для процесса производства, особенно при выполнении асептических опера-

ций. Движения персонала должны быть медленными, контролируемыми и соответствовать инструкциям во избежание повышенного выделения частиц и микроорганизмов из-за чрезмерно энергичных действий. Операторы, занятые в асептическом производстве, должны следовать требованиям асептической технологии во избежание нарушения потоков воздуха, которые могут привести в критическую зону воздух низшего качества. Движения вблизи критической зоны следует ограничить. Не допускается наличие помех в тракте движения однонаправленного потока воздуха, непосредственно идущего от фильтров. Программа обучения должно включать рассмотрение картины визуализации потока воздуха.

8. Производство и специальные технологии

Продукция, подлежащая финишной стерилизации (стерилизации в окончательной герметичной первичной упаковке)

8.1 Подготовка компонентов и материалов должны проводиться, по крайней мере, в зоне D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень загрязнения микроорганизмами, эндотоксинами/пирогенами и частицами перед стерилизацией. При повышенном или необычном риске загрязнения микроорганизмами (например, когда продукт является хорошей питательной средой для микроорганизмов или он должен храниться в течение длительного времени до стерилизации, или процесс проводят, в основном, в незакрытом оборудовании) приготовление продукта следует выполнять в зоне C.

8.2 Первичные упаковочные материалы и компоненты должны быть очищены (обработаны) аттестованными методами, чтобы снизить до приемлемого уровня загрязнения частицами, эндотоксинами/пирогенами и микроорганизмами.

8.3 Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, должно проводиться, по крайней мере, в зоне C.

8.4 Если в СКЗ указано, что продукт подвергается необычному (повышенному) риску загрязнения от окружающей среды, например, если операции наполнения проходят медленно или упаковки имеют широкое горло, или их необходимо держать открытыми более нескольких секунд до герметизации, наполнение должно проводиться в зоне A, находящейся, по крайней мере, в зоне C.

8.5 Растворы, которые готовят в балк-форме, подлежат стерилизующей фильтрации, где это возможно, для снижения бионагрузки и концентрации частиц до наполнения в окончательную первичную упаковку. Следует определить максимально допустимое время между приготовлением и наполнением.

8.6 Примеры операций, выполняемых в различных зонах, приведены в таблице 3.

Таблица 3 Примеры операций и зон для продукции, подлежащей финишной стерилизации

Зона А	Наполнение продуктом, когда его нельзя подвергать риску загрязнения
--------	---

Зона С	Приготовление растворов, когда их нельзя подвергать риску загрязнения. Наполнение продуктом
Зона D	Приготовление растворов и компонентов для последующего наполнения

Асептическое производство

8.7 Асептический процесс должен быть ясно определен. Следует четко установить, оценить и контролировать риски, связанные с асептическим процессом и другими условиями. В СКЗ производства должны быть четко указаны критерии приемлемости (допустимые пределы) для этих факторов, требования к контролю и рассмотрению его эффективности. Следует дать описание и выполнять методы контроля этих рисков.

8.8 Следует принять меры по сведению к минимуму загрязнений микроорганизмами, эндотоксинами/пирогенами и частицами (как часть СКЗ) при подготовке окружающей среды асептического производства, выполнении всех технологических стадий, включая стадии до и после стерилизующей фильтрации нерасфасованного продукта (балк-продукта) вплоть до герметизации продукта в его окончательной упаковке. Следует свести к минимуму нахождение в чистых помещениях материалов, способных выделять частицы и волокна.

8.9 Где это возможно, следует рассматривать использование барьерных систем с ограниченным доступом (RABS), изоляторов или других систем с целью уменьшения вмешательств в зону А и сведения к минимуму риска загрязнения. Могут так же рассматриваться роботизированные или автоматизированные процессы для исключения прямого критического вмешательства человека (например, за счет использования сухожарового туннеля, автоматической загрузки лиофилизатора, стерилизации на месте).

8.10 Примеры операций, которые требуют различных зон окружающей среды, приведены в таблице 4.

Таблица 4 Примеры операций и зоны, в которых они должны выполняться

Зона А	<ul style="list-style-type: none"> - Асептическая сборка оборудования для наполнения. - Соединения в асептических условиях (где стерилизуемый продукт имеет контакт с открытыми поверхностями) после последней стадии стерилизующей фильтрации. Эти соединения подлежат стерилизации паром на месте везде, где это возможно. - Асептическое приготовление и смешивание. - Поступление стерильного балк-продукта, первичных упаковочных и укупорочных материалов. - Выемка и охлаждение незащищенных (например, без упаковки) предметов из стерилизаторов. - Размещение и перемещение стерильных первичных упаковочных материалов в зоне асептического наполнения до упаковки. - Асептическое наполнение, герметизация таких контейнеров первичных упаковочных материалов как ампулы, укупорка флаконов, перемещение открытых или частично укупоренных флаконов. - Загрузка лиофилизаторов.
--------	--

Зона В	- Зона, непосредственно окружающая зону А (если она не находится в изоляторе). - Перемещение или нахождение защищенного от окружающей среды упакованного оборудования, материалов и вспомогательных материалов для подачи в зону А.
Зона С	- Приготовление растворов для последующей фильтрации, включая отбор проб и их отправку.
Зона D	- Очистка (мойка) оборудования. - Обращение с компонентами, оборудованием и принадлежностями после мойки. - Сборка чистых компонентов, оборудования и принадлежностей перед стерилизацией под прошедшим HEPA фильтры потоком воздуха. - Сборка закрытых и стерильных одноразовых систем без нарушения стерильности.

8.11 Если продукт должен быть стерильным, но не допускает фильтрацию перед упаковкой, то:

- i. Все оборудование, вступающее в контакт с продуктом или компонентами, должно быть стерильным перед использованием.
- ii. Все исходные или промежуточные материалы должны быть стерильными и добавлены в асептических условиях.
- iii. Растворы и промежуточные продукты в балк-форме (нерасфасованные) подлежат стерилизации.

8.12 Распаковывание, сборка и приготовление стерильного оборудования, компонентов и вспомогательных материалов, которые вступают в прямой или непрямой контакт с продуктом, требуют асептических условий и должны выполняться в зоне А, находящейся в зоне В. Подготовка к работе линии наполнения и процесс наполнения стерильным продуктом требуют асептических условий и должны выполняться в зоне А, находящейся в зоне В. При применении изоляторов следует выполнить требования к окружающей среде по п. 4.20.

8.13 Приготовление и наполнение стерильных продуктов, таких как мази, кремы, суспензии и эмульсии должно проводиться в зоне А, находящейся в зоне В, в том случае, когда продукт находится в открытом виде и не подлежит последующей фильтрации или финишной стерилизации. При применении изоляторов или RABS следует выполнить требования к окружающей среде по п. 4.20.

8.14 Асептические соединения следует выполнять в зоне А в окружении зоны В, если они не подлежат последующей стерилизации на месте или применяются средства со встроенными стерильными устройствами, которые сводят к минимуму любые потенциальные загрязнения от непосредственно окружающей среды. Конструкция устройств, предусматривающих сборку без нарушения стерильности, должна уменьшать риск загрязнения.

При применении изоляторов следует выполнить требования к окружающей среде по п. 4.20. Следует оценивать/проверять эффективность асептических соединений. Требования к устройствам, предусматривающим сборку без нарушения стерильности, приведены в 8.129 и 8.130,

8.15 Следует свести к минимуму операции, выполняемые в асептических условиях (включая сборку без нарушения стерильности) за счет инженерных конструкторских решений, таких как предварительная сборка и стерилизация оборудования. Везде, где это возможно, следует выполнять предварительную сборку и стерилизацию на месте трубопроводов и оборудования, контактирующих с продуктом.

8.16 Должен быть утвержден перечень допустимых аттестованных вмешательств в текущей работе и при выполнении корректирующих действий, которые могут иметь место в процессе производства (п. 9.34). Порядок вмешательства должен быть тщательно разработан, чтобы свести к минимуму риск загрязнения окружающей среды, процесса и продукта. При разработке этого порядка следует учитывать влияние любого воздействия на потоки воздуха и критические поверхности и продукты. Везде, где это возможно, следует применять инженерные решения для сведения к минимуму вмешательства оператора в таких случаях. Следует всегда контролировать выполнение асептических требований, включая применение стерильных инструментов для выполнения работы. Виды текущих и корректирующих вмешательств и порядок их выполнения должны содержаться в инструкциях, которые подлежат первоначальной оценке путем анализа рисков или имитации асептического процесса и периодически пересматриваться. Неаттестованные вмешательства допускаются лишь в исключительных случаях с учетом фактора риска от этих вмешательств и при согласовании службой качества. Следует детально оценить риск от выполненных вмешательств с документальным оформлением и полным расследованием в рамках системы качества предприятия. Служба качества должна тщательно анализировать любые неаттестованные вмешательства и учесть при принятии решения о выпуске серии.

8.17 В протоколе серии следует регистрировать вмешательства и перерывы в работе. Следует документально оформлять в протоколе серии каждый случай остановки линии или вмешательства с указанием времени и продолжительности события и оператора (п. 9.34).

8.18 Продолжительность каждого этапа подготовки и выполнения процесса должна быть сведена к минимуму и ограничена аттестованным предельно допустимым временем, включая:

i. Время между очисткой, сушкой и стерилизацией оборудования, компонентов и первичной упаковки;

ii. Время нахождения стерильных оборудования, компонентов и первичной упаковки до использования и в процессе наполнения/сборки.

iii. Время нахождения среды в обработанном состоянии (внутри RABS или изолятора) до использования.

iv. Время между началом приготовления продукта и его стерилизацией или фильтрацией через удерживающий микроорганизмы фильтр (если требуется) до окончания асептического процесса. Следует установить предельно допустимое время для каждого продукта, которые включает его приготовление и предусмотренный метод хранения.

v. Время нахождения стерильного продукта до наполнения.

vi Время асептического приготовления.

vii Время наполнения.

8.19 Следует вести регулярное наблюдение за выполнением асептических операций силами лиц, имеющих достаточный опыт работы в асептических условиях для контроля за правильной работой операторов, включая поведение в чистых помещениях и фиксирование неправильных действий при их обнаружении.

Завершающие операции в производстве стерильной продукции

8.20 Открытые контейнеры для первичной упаковки должны находиться в зоне А при окружающей среде, соответствующей применяемой технологии (4.20). Указания для частично укупоренных флаконов или предварительно наполненных шприцев даны в п. 8.126.

8.21 Контейнеры окончательной упаковки должны быть укупорены аттестованными методами.

8.22 Если окончательные упаковки (контейнеры) герметизируются методом запайки, например, пакеты, полученные методами «Выдувание-наполнение-герметизация (Blow-Fill-Seal – BFS)», «Формирование-наполнение-герметизация (Form-Fill-Seal – FFS)» и парентеральные препараты в малом и большом объемах (Small and Large Volume Parenteral - SVP & LVP), в стеклянных или пластиковых ампулах, то следует оценить, определить и контролировать в ходе процесса критические параметры и переменные, которые влияют на целостность герметизации. Стеклянные ампулы, упаковки BFS и контейнеры малого объема (≤ 100 мл), герметизируемые запайкой, подлежат 100%-му контролю целостности аттестованными методами. Для контейнеров большого объема (> 100 мл), герметизируемых запайкой, может контролироваться меньший объем образцов при условии научного обоснования и наличия данных, показывающих постоянство действующего процесса и высокий уровень соответствия процесса требованиям. Следует заметить, что визуальный контроль не рассматривается как приемлемый контроль целостности.

8.23 Образцы продукции, не относящиеся к получаемой методом запайки, следует отбирать и проверять аттестованными методами. Периодичность контроля должна быть основана на знании используемых систем укупорки и практическом опыте. Следует использовать научно обоснованный план отбора проб. Количество проб должно быть основано на данных поставщика, спецификаций на компоненты и знании процесса.

8.24 Первичные упаковки, герметизированные под вакуумом (вакуумные упаковки), должны проверяться на сохранение вакуума по истечении заранее установленного периода времени до сертификации/выпуска и в течение срока годности.

8.25 Аттестация целостности укупорки контейнера должна учитывать требования транспортирования или отгрузки, которые могут оказать отрицательное влияние на целостность контейнера (например, снижение давления или экстремальные температуры).

8.26 Если оборудование для обжима колпачков флаконов может выделять нежизнеспособные частицы в больших количествах, то следует принять меры по предотвращению

загрязнения частицами, такие как размещение оборудования в физически отделенных зонах с необходимой вытяжкой воздуха.

8.27 Установка колпачков для продуктов после асептического наполнения может выполняться как асептический процесс с использованием стерильных колпачков или как чистый процесс за пределами зоны асептического производства. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной А до границы асептической зоны и далее укупоренные флаконы должны быть защищены воздухом, соответствующим зоне А до обжима колпачков. Зону с воздухом, соответствующим зоне А, должна окружать, как минимум, зона D. Ручной обжим колпачков следует выполнять в зоне А, либо в изоляторе соответствующей конструкции, либо в зоне А в окружении зоны В.

8.28 Если установка колпачков на стерильный продукт после наполнения в асептических условиях выполняется как чистый процесс в зоне А, то флаконы без пробки или со смещенной пробкой следует удалять до установки колпачка. Следует предусмотреть аттестованные автоматические методы определения высоты установки пробок.

8.29 Если для обжима требуется вмешательство человека, следует предусмотреть меры по предотвращению прямого контакта с флаконами и сведению к минимуму возможности загрязнения. Эффективными средствами для обеспечения выполнения этих условий является применение систем с ограниченным доступом (RABS) и изоляторов.

8.30 Все первичные упаковки с парентеральными продуктами следует проверять индивидуально на наличие посторонних включений или других дефектов. Классификация дефектов и оценка их критичности проводятся на этапе аттестации и основываются на анализе рисков и знаниях о предшествующей работе. Следует обратить внимание, как минимум, на такие факторы как возможное влияние на пациента и способ введения. Следует систематизировать различные виды дефектов и анализировать серию продукции.

Нужно проводить расследования для серий с необычным уровнем дефектов по сравнению с текущим числом дефектов (по данным текущей работы и анализа тенденций). Следует вести каталог всех обнаруженных дефектов, который должен включать все известные виды дефектов. Этот каталог следует использовать в качестве учебного пособия для производственного персонала и работников подразделения обеспечения качества. Критические дефекты не должны обнаруживаться при любом последующем отборе проб в признанных годными упаковках (единицах продукции). При обнаружении любого критического дефекта следует проводить расследование, поскольку это указывает на возможное упущение при первичном контроле.

8.31 Визуальный контроль следует проводить при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Темп (скорость) контроля следует контролировать и аттестовать. Следует регулярно (не реже одного раза в год) проводить аттестацию операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы носят контактные линзы, то аттестация проводится в них).

При аттестации следует использовать контрольные образцы из архива производителя и учитывать ситуации наихудшего случая, например, время контроля, скорость линии (если продукт подается оператору конвейером), размер упаковки, фактор усталости и учи-

тивать результаты проверки зрения. Следует устранить отвлекающие факторы и организовать достаточно частые перерывы работы требуемой длительности.

8.32 Если используются автоматизированные методы контроля, то при аттестации процесса следует показать, что такой метод обнаруживает известные дефекты (которые могут оказать влияние на качество или безопасность) с чувствительностью равной или лучшей, чем при визуальном контроле. Работа оборудования должна быть проверена в начале с использованием представительных дефектов и регулярно проверяться в ходе производства серии.

8.33 Результаты контроля должны быть оформлены документально и отражать виды и тенденцию изменения числа дефектов. Следует оценивать тенденции появления различных дефектов с использованием статистических принципов. При анализе отрицательных тенденций следует оценивать влияние дефектов на продукцию на рынке.

Стерилизация

8.34 Везде, где это возможно, следует предусматривать финишную стерилизацию готовой продукции с использованием аттестованного и контролируемого процесса стерилизации, поскольку это обеспечивает более высокую гарантию стерильности, чем аттестованный и контролируемый процесс стерилизующей фильтрации и/или асептический процесс. Если финишная стерилизация продукции не допустима, то следует рассмотреть возможность тепловой обработки после асептического процесса для повышения гарантии стерильности.

8.35 Выбор оборудования, его конструкция и расположение оборудования и цикл (программа) стерилизации должны быть основаны на научных принципах и данных, демонстрирующих повторяемость и надежность процесса стерилизации. Все параметры должны быть заданы, а критические параметры следует контролировать и регистрировать.

8.36 Все процессы стерилизации должны быть аттестованы. При аттестации следует учесть состав продукта, условия хранения и максимальное время между началом приготовления продукта или материала, подлежащего стерилизации, и его стерилизацией.

До применения любого процесса стерилизации следует показать его пригодность для данной продукции и оборудования и эффективность в постоянном достижении требуемых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки (с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов). Для обеспечения эффективной стерилизации следует предусмотреть необходимую обработку всех материалов и оборудования, что следует учесть при разработке процесса.

8.37 Требуется особое внимание, если применяемый метод стерилизации не описан в действующей Фармакопее или используется для продукта, не являющегося простым водным раствором. Предпочтительным является метод тепловой стерилизации.

8.38 Следует применять аттестованные схемы загрузки для всех процессов стерилизации. Схемы загрузки подлежат периодической повторной аттестации. Схемы макси-

мальной и минимальной загрузок следует рассматривать как часть общей стратегии аттестации загрузки.

8.39 Следует рассматривать и подтверждать соответствие процесса стерилизации установленным требованиям через определенные интервалы времени с учетом фактора риска. Повторную аттестацию процессов тепловой стерилизации следует проводить не реже одного раза в год для схемы загрузки, представляющей наихудший случай. Для других схем загрузки периодичность повторной аттестации должна быть указана в стратегии контроля загрязнений.

8.40 Следует разработать и выполнять требования ко всем эксплуатационным параметрам для всех процессов стерилизации с указанием, например, требований к физическим параметрам, схемам загрузки и др.

8.41 Следует предусмотреть порядок обнаружения циклов стерилизации, которые не соответствуют аттестованным параметрам. Любой неудачный цикл стерилизации или цикл с отклонениями от аттестованного процесса (например, более короткие или более длительные периоды времени на нагрев) должен быть расследован.

8.42 Биологические индикаторы (биоиндикаторы), помещенные в определенные точки, являются дополнительными средствами при аттестации процесса стерилизации. Биоиндикаторы должны храниться и использоваться в соответствии с инструкциями изготовителя. Следует подтверждать качество новой серии биоиндикаторов до начала их использования путем счета жизнеспособных спор и их идентификации. Если биоиндикаторы используются для аттестации и/или контроля процесса стерилизации (например, оксидом этилена), то следует проводить положительный контроль для каждого цикла стерилизации. При использовании биоиндикаторов следует предусмотреть меры предосторожности против переноса микробных загрязнений в производство или на другие процессы контроля. Результаты контроля с помощью биоиндикаторов не заменяют оценки других критических параметров и факторов, определяющих процесс.

8.43 Надежность биоиндикаторов играет важную роль. Следует выполнять аттестацию поставщиков и контролировать условия транспортирования и хранения, чтобы не допустить отклонений от требований к качеству биоиндикаторов. Перед использованием новой серии (партии) биоиндикаторов следует проверить число, чистоту и идентичность индикаторных микроорганизмов. Для других критических параметров, например, величины D , величины Z может, как правило, использоваться сертификат серии аттестованного поставщика.

8.44 Следует четко определить меры, обеспечивающие разделение продуктов, оборудования и компонентов, прошедших и не прошедших стерилизацию. На каждой корзине, лотке для перемещения продукта, другие частях оборудования и/или компонентах должна быть четкая этикетка (или электронный код) с наименованием продукта, номером серии и указанием, прошел он стерилизацию или нет. Для обозначения, прошла ли серия (или подсерия) процесс стерилизации или нет, можно использовать такие индикаторы, как автоклавная лента или радиоактивные индикаторы, где это требуется. Эти индикаторы

показывают лишь то, что процесс стерилизации прошел, но не подтверждают стерильность продукта или достижения требуемого уровня стерильности.

8.45 Следует вести протоколы для каждого цикла стерилизации. Каждый цикл должен иметь свой собственный код. Соответствие циклов требованиям должно рассматриваться и утверждаться как часть процесса выпуска серии (сертификации).

8.46 Где требуется, стерилизация материалов, оборудования и компонентов должна выполняться аттестованным методом, соответствующим данному материалу. Для предупреждения загрязнений следует предусмотреть защиту после стерилизации. Если предметы, прошедшие стерилизацию, не используются сразу после стерилизации, то их следует хранить в герметичной упаковке с установлением максимального времени хранения. Допускается, при обосновании, не хранить компоненты в чистом помещении при наличии многослойной стерильной упаковки материалов и обоснования, если целостность и схема стерильной упаковки позволяют ее легко дезинфицировать при передаче в зону А (например, в случае многослойной стерильной упаковки, каждый слой которой может удаляться при перемещении из более низкой зоны в более высокую). Если защита обеспечивается помещением в герметичную упаковку, то это должно быть выполнено до стерилизации.

8.47 Если материалы, оборудование, компоненты и вспомогательные вещества подлежат стерилизации в герметичной упаковке и потом передаются в зону А, то это следует выполнять аттестованными методами (например, через воздушные шлюзы или передаточные камеры) с проведением дезинфекции внешних поверхностей герметичной упаковки. Следует учесть применение технологии с использованием портов (средств) быстрой передачи. Следует показать эффективность этих мер по предупреждению риска потенциального загрязнения зон А и В, а также эффективность метода дезинфекции по снижению загрязнения упаковки до приемлемого уровня для передачи предметов в зоны В и А.

8.48 Если материалы, оборудование, компоненты и вспомогательные предметы подлежат стерилизации в герметичной упаковке или в контейнерах, то следует аттестовать целостность стерильного защитного барьера по сведению к минимуму риска загрязнения частицами, микроорганизмами, эндотоксинами/пирогенами или химическими веществами и на совместимость с применяемым методом стерилизации. Процесс стерилизации упаковки должен быть аттестован. Аттестация должна учесть целостность стерильного защитного барьера, максимальный период времени до стерилизации и максимальный срок хранения стерильных предметов. Перед использованием следует проверить целостность системы стерильного защитного барьера.

8.49 Для материалов, оборудования, компонентов и вспомогательных предметов, которые не вступают в прямой или не прямой контакт с частями продукта, но которые требуются в асептическом процессе и которые не допускают стерилизации, следует применять эффективные и аттестованные методы дезинфекции и передачи. После дезинфекции должна быть предусмотрена защита этих предметов от загрязнений. Эти предметы, а также другие источники возможного загрязнения, должны быть включены в программу контроля окружающей среды.

Тепловая стерилизация

8.50 Каждый цикл тепловой стерилизации должен быть записан в электронном виде или на твердом носителе с использованием оборудования, имеющего необходимую точность. Система должна быть обеспечена средствами контроля, которые имеют защиту и/или избыточность, чтобы обнаруживать цикл, несоответствующий требованиям к параметрам аттестованного цикла и исключать или браковать этот цикл (например, используя дублирование датчиков, соединенных с независимыми системами мониторинга).

8.51 Расположение датчиков температуры, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время аттестации с учетом конструкции системы для правильной регистрации и представления текущих условий цикла. При аттестации следует показать правильность выбора точек расположения датчиков контроля и записи и проверить их работу с помощью независимых датчиков, располагаемых в тех же точках.

8.52 Вся загрузка должна достигать заданной температуры до начала измерений для периода стерилизации. Для циклов стерилизации, использующих контрольные (эталонные) датчики внутри загрузки, следует до начала цикла удостовериться в том, что датчик контролирует температуру в загрузке в заданных пределах.

8.53 После завершения высокотемпературной фазы цикла тепловой стерилизации следует принять меры предосторожности от загрязнения стерильной загрузки при охлаждении. Любая охлаждающая жидкость или газ, которые вступают в контакт с продуктом или стерилизуемым материалом, должны быть стерилизованы.

8.54 Если разрешен выпуск продукции по параметрам, то должна действовать четкая система аттестации жизненного цикла и текущего контроля производственного процесса. Эту систему следует периодически пересматривать. Руководство по выпуску продукции по параметрам дано в приложении 17.

Стерилизация влажным теплом

8.55 Стерилизация влажным теплом может выполняться с помощью пара (прямой и непрямой контакт), а также другими способами, например, системами перегретой воды (каскадный или иммерсионный циклы) для контейнеров, которые могут быть повреждены при использовании иных методов (например, контейнеры по технологии «выдувание-наполнение-герметизация» - BFS, пластиковые мешки).

8.56 Стерилизуемые предметы, не являющиеся продуктами в герметичных контейнерах, должны быть сухими, упакованными в защитную барьерную систему, которая допускает удаление воздуха и проникание пара и предупреждает загрязнение после стерилизации. Все предметы загрузки должны быть сухими до удаления из стерилизатора. Сухость загрузки должна быть подтверждена визуальными осмотром, который является частью процесса приемки.

8.57 При стерилизации пористой загрузки (твердые предметы) следует контролировать и регистрировать время, температуру и давление. После удаления из автоклава каждый предмет следует проверить на отсутствие повреждений, герметичность, целостность

упаковки и удаление влаги. Герметичность и целостность упаковки следует также проверять непосредственно перед использованием. Не соответствующие этим условиям предметы следует удалить из производственной зоны и провести расследование причин.

8.58 В автоклавах, которые предусматривают предварительное вакуумирование в цикле стерилизации, следует регистрировать температуру в зоне стока из камеры в течение всего периода стерилизации. Могут также использоваться датчики внутри загрузки, если требуется, но система контроля должна соответствовать условиям, полученным при аттестации загрузки. Для систем стерилизации на месте следует регистрировать температуру в точках стока в течение всего времени стерилизации.

8.59 При аттестации циклов стерилизации пористой загрузки следует определить время до достижения равновесного состояния, время выдержки, установить связь между давлением и температурой и минимальные/максимальные значения температуры при стерилизации. При аттестации циклов стерилизации жидкостей следует определять температуру, время и/или величину F_0 . Критические параметры процесса должны находиться в заданных пределах (включая допустимые отклонения), что должно быть подтверждено при аттестации процесса стерилизации и текущем контроле.

8.60 Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования или система после стерилизации возвращается к давлению, равному или меньшему, чем давление окружающей среды, то следует периодически (как правило, один раз в неделю) проводить проверки камеры на герметичность.

8.61 Если цикл стерилизации включает в себя удаление воздуха (например, для пористой загрузки, камер лиофилизаторов), то должна быть обеспечена гарантия удаления воздуха до и в процессе стерилизации. Для автоклавов следует выполнять тест на удаление воздуха (как правило, ежедневно) или применять детекторы наличия воздуха. Загрузки для стерилизации должны быть сформированы так, чтобы обеспечить эффективное удаление воздуха и иметь свободный сток для предотвращения накопления конденсата.

8.62 Для предотвращения деформации и повреждения гибких упаковок, таких как при технологии «выдувание – наполнение – герметизация» и «формирование – наполнение – герметизация» и которые подлежат финишной стерилизации, следует предусматривать необходимые циклы стерилизации и методы контроля (например, установку требуемого давления, скоростей нагрева и охлаждения и схему загрузки).

8.63 Конструкция системы, для которой применяется стерилизация на месте – SIP (например, жестко установленных трубопроводов, сосудов и камер лиофилизаторов), должна обеспечивать требуемую обработку всех частей системы, что должно быть подтверждено при аттестации. Следует предусмотреть контроль температуры, давления и времени в критических точках такой системы при ее работе для гарантии того, что стерилизация выполняется эффективно и воспроизводимым образом. При первоначальной и повторной аттестации следует показать, что эти критические точки являются представительными и соответствуют местам с самым медленным прогревом. После завершения стерилизации системы с помощью SIP она должна оставаться целостной (герметичной) и, где

требуется, находиться под положительным давлением до использования или иметь стерилизующий вентиляционный фильтр.

8.64 При использовании перегретой воды как средства передачи тепла при стерилизации жидкостей, нагретая вода должна непрерывно поступать ко всем точкам контакта. При первоначальной аттестации следует построить карту температур для всей загрузки. При текущей работе следует проверять, что форсунки, через которые подается вода, не засорены и сток не засорен.

8.65 Аттестация процесса стерилизации жидкости с помощью перегретой воды должна включать построение карты температур для всей загрузки и анализ проникания тепла и воспроизводимости процесса. Все части загрузки должны прогреваться равномерно и достигать заданной температуры в заданное время. Датчики текущего контроля должны находиться в местах наихудшего случая, установленных при аттестации.

Сухожаровая стерилизация

8.66 Для стерилизации продукта или предмета при сухожаровой стерилизации требуется высокая температура воздуха или газа. Сухожаровая стерилизация предназначена для термического удаления загрязнений, устойчивых к воздействию тепла, таких как эндотоксины/пирогены, и часто используется при подготовке компонентов для асептического наполнения. Сочетание времени и температуры, при которых выдерживаются продукт, компоненты или оборудование, должно обеспечивать адекватный и воспроизводимый уровень летальности и/или инактивацию/удаление эндотоксинов/пирогенов в текущей работе в установленных пределах. Процесс может выполняться в шкафу или в туннеле (непрерывный процесс), например, для стерилизации и депирогенизации стеклянных контейнеров.

8.67 Конструкция туннелей сухожаровой стерилизации/депирогенизации должна обеспечивать защиту воздушным потоком целостности и условий зоны стерилизации А за счет поддержания требуемого давления и движения потока воздуха во всем туннеле. Следует оценить значения перепадов давления воздуха. Следует оценить влияние изменений потоков воздуха, чтобы обеспечить поддержание требуемых условий нагрева. Весь воздух, подаваемый в туннель, должен проходить через HEPA фильтры. Следует проверять целостность воздушных фильтров не реже, чем один раз в два года. Любые части туннеля, вступающие в контакт со стерилизуемыми предметами, должны быть стерилизованы или дезинфицированы требуемым образом. К критическим параметрам процесса, которые следует учесть при аттестации и/или текущей работе, относятся (перечень не исчерпывающий):

- i. Скорость движения конвейера или время нахождения в зоне стерилизации;
- ii. Максимальное и минимальное значения температуры;
- iii. Проникание тепла в материал/предмет;
- iv. Однородность распределения тепла;

v. Потоки воздуха, определенные по перепадам давления воздуха, в зависимости от анализа распределения и проникания тепла.

8.68 Если термический процесс используется как часть процесса депирогенизации любого компонента или поверхности оборудования/материала, вступающего в контакт с продуктом, следует провести аттестационное исследование процесса, чтобы показать, что процесс выполняет требование к величине F_h и обеспечивает снижение концентрации эндотоксинов, как минимум, в 10^3 раз. При выполнении этого условия отсутствуют дополнительные требования к процессу стерилизации.

8.69 При аттестации следует использовать контейнеры с внесенными эндотоксинами, следует обращаться с ними осторожно и выполнять полное сопоставление. Материал контейнеров должен быть представительным для выполняемого процесса (в отношении состава упаковочных материалов, пористости, размеров, номинального объема). Следует дать количественную оценку эндотоксинов и показать эффективность их деструкции.

8.70 Сухожаровые шкафы обычно используются для стерилизации и депирогенизации первичных упаковочных материалов, исходных материалов или активных субстанций, но могут применяться и для других процессов. В них следует поддерживать положительное давление по отношению к менее чистым зонам в течение стерилизации и выдержки после стерилизации, если только не обеспечено поддержание герметичности упаковки. Весь поступающий в шкаф воздух должен проходить через HEPA фильтр. К критическим параметрам процесса, которые должны быть учтены при аттестации и/или в текущей работе, относятся (перечень не исчерпывающий):

- i. Температура;
- ii. Время выдержки;
- iii. Давление в камере (поддержание положительного давления);
- iv. Скорость воздуха;
- v. Качество воздуха внутри шкафа;
- vi. Проникание тепла в материал/предмет (места с медленным нагревом);
- vii. Распределение/однородность тепла;
- viii. Схема загрузки и конфигурация предметов, подлежащих стерилизации/депирогенизации, включая минимальную и максимальную загрузки.

Радиационная стерилизация

8.71 Радиационную стерилизацию используют главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и продуктов. Ультрафиолетовое облучение не является приемлемым методом стерилизации. Руководство по ионизирующей радиационной стерилизации приведено в приложении 12.

8.72 Методы аттестации (испытаний) должны гарантировать учет возможных изменений плотности продукта и упаковки.

Стерилизация этиленоксидом

8.73 Этот метод может использоваться только в том случае, если нельзя применять другие методы стерилизации. При проведении аттестации (испытаний) следует показать, что процесс стерилизации этиленоксидом не оказывает вредного влияния на продукцию, а заданные условия и длительность дегазации позволяют снизить остаточную концентрацию газа и продуктов реакции до допустимых уровней, определенных для данного вида продукции или материала.

8.74 Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микроорганизмами. Следует принять меры предосторожности от включения микроорганизмов в материал (например, в кристаллы или лиофилизированный белок). На процесс стерилизации могут оказать существенное влияние вид, пористость и количество упаковочного материала.

8.75 Температуру и влажность загрузки перед обработкой газом следует привести в соответствие с требованиями процесса. В случае использования пара для кондиционирования загрузки он должен иметь необходимое качество. Требуемое для этого время должно быть определено с учетом сведения к минимуму всего времени до стерилизации.

8.76 Каждый цикл стерилизации должен контролироваться с использованием соответствующих биологических индикаторов, распределенных в достаточном количестве по всему объему загрузки в определенных точках, для которых при аттестации показано, что они являются точками «наихудшего случая».

8.77 К критическим параметрам процесса, которые должны быть учтены при аттестации и/или в текущей работе, относятся (перечень не исчерпывающий):

- i. Концентрация этиленоксида (газа);
- ii. Давление;
- iii. Использованное количество этиленоксида;
- iv. Относительная влажность;
- v. Температура;
- vi. Время выдержки (стерилизации).

7.78 После стерилизации загрузку следует подвергнуть аэрации, чтобы обеспечить удаление этиленоксида (газа) и/или продуктов реакции из упакованного продукта до заранее установленного уровня.

Стерилизующая фильтрация продуктов, которые не могут быть стерилизованы в окончательной упаковке

8.79 Если продукт не может быть стерилизован в его окончательной упаковке, то растворы или жидкости следует стерилизовать путем фильтрации через стерилизующие фильтры (с номинальным размером пор 0,22 мкм, которые аттестованы на предмет получения стерильного фильтрата) с последующим асептическим наполнением в предварительно стерилизованный контейнер. Выбор фильтра должен гарантировать, что он совместим с продуктом, как указано в лицензии на реализацию (см п. 8.135)

8.80 В различных точках технологического процесса могут использоваться предфильтры, снижающие бионагрузку и/или стерилизующие фильтры, чтобы обеспечить низкую и контролируемую бионагрузку в жидкости до поступления на финишный стерилизующий фильтр. В связи с тем, что процесс стерилизующей фильтрации создает дополнительный риск по сравнению с другими методами стерилизации, рекомендуется предусматривать дополнительную фильтрацию через стерилизующий фильтр как можно ближе к точке наполнения. Это должно рассматриваться как часть СКЗ.

8.81 Выбор элементов для систем фильтрации, их соединение друг с другом и компоновка в системе фильтрации, включая предфильтры, должны основываться на критических свойствах продукта для качества, обоснованы и документально оформлены. Выделение волокон и частиц в системе фильтрации должно быть сведено к минимуму. Система не должна приводить к увеличению загрязнений до неприемлемого уровня или способствовать этому или влиять на характеристики, которые могут изменить качество и эффективность продукта. Аналогично этому, характеристики фильтра должны быть совместимы с жидкостью и не оказывать отрицательного влияния на подлежащий фильтрации продукт. Следует оценить абсорбцию компонентов продукта и экстракцию/выделение компонентов фильтра (см. п. 8.135).

8.82 Конструкция системы фильтрации должна:

- i. Обеспечивать работу в пределах аттестованных значений параметров процесса;
- ii. Обеспечивать стерильность фильтрата;
- iii. Сводить к минимуму число асептических соединений между финишным стерилизующим фильтром и местом окончательного наполнения продуктом;
- iv. Допускать выполнение очистки в требуемом объеме;
- v. Допускать выполнение стерилизации, включая стерилизацию на месте, в требуемом объеме;
- vi. Позволять проведение контроля целостности «на месте» финишных стерилизующих фильтров на 0,22 мкм, предпочтительно, как закрытой системы, как до, так и после фильтрации, при необходимости. Следует применять методы контроля целостности «на месте», чтобы исключить отрицательное влияние на качество продукта.

8.83 Процесс стерилизующей фильтрации подлежит аттестации в соответствии требованиями фармакопеи. Допускается группировать проведение аттестации для продуктов с различной эффективностью и различных вариаций продуктов, но при этом следует выполнять условия наихудшего случая. Решение о группировании должно быть обосновано и оформлено документально.

8.84 При аттестации фильтра следует, где это возможно, выполнять тест на удержание микроорганизмов использованием продукта, подлежащего фильтрации (для стерилизующих фильтров. Если продукт, подлежащий фильтрации, не пригоден для проведения теста на удержание микроорганизмов, то следует обосновать использование в тесте заменяющего продукта (суррогата). Выбор типа микроорганизма, используемого при выполнении теста на удержание микроорганизмов, должен быть обоснован.

8.85 К критическим параметрам процесса фильтрации, которые должны быть учтены при аттестации относятся (перечень не исчерпывающий):

- i. Увлажняющая жидкость, используемая для контроля целостности фильтра:
 - Должна соответствовать рекомендациям изготовителя фильтра или являться жидкостью подлежащей фильтрации;
 - Если система увлажняется или проверяется на целостность «на месте» с помощью жидкости, не являющейся продуктом, то следует принять меры по исключению отрицательного влияния на качество продукта.
- ii. Условия проведения процесса фильтрации, включая:
 - Время нахождения жидкости перед фильтрацией и его влияние на бионагрузку;
 - Подготовку (conditioning) фильтра, при необходимости;
 - Минимальное и общее время нахождения фильтра в контакте с жидкостью;
 - Максимально рабочее давление;
 - Расход жидкости;
 - Максимальный объем при фильтрации;
 - Температуру;
 - Время, требуемое для фильтрации определения объема раствора и перепад давления на фильтре.

8.86 Контроль и управление текущим процессом должны обеспечивать соответствие параметрам процесса, подтвержденным при аттестации. Значения критических параметров процесса должны быть приведены в протоколе серии, включая время фильтрования известного объема балк-раствора и перепад давления на фильтре, но не ограничиваясь ими. Любое существенное отклонение от критических параметров при выполнении процесса должно быть оформлено документально и расследовано.

8.87 Следует проверять целостность системы стерилизующей фильтрации до использования (pre-use post sterilization integrity test или PUPSIT), отсутствие повреждений или потери целостности, вызванными подготовкой фильтра до использования. Стерилизующий фильтр, предназначенный для стерилизации жидкостей, следует проверять на целостность неразрушающими методами после использования, но до извлечения из системы крепления. Процесс контроля целостности должен быть аттестован и результаты контроля должны соответствовать способности фильтра удерживать микроорганизмы, установленной при аттестации. К методам контроля относятся проверка на «точку пузырька», метод диффузионного потока, метод интрузии воды или испытание под давлением. Признано, что проведение PUPSIT не всегда возможно после стерилизации из-за ограничений процесса (например, фильтрации очень малых объемов раствора). В этих случаях может применяться альтернативный подход с анализом риска и достижением соответствия за счет методов контроля, которые снижают любой риск в отношении целостности системы фильтрации. При такой оценке риска нужно учесть следующее (перечень не исчерпывающий):

- i. Глубокие знания процесса стерилизующей фильтрации и его контроль для сведения к минимуму возможности повреждения фильтра;
- ii. Глубокие знания и контроль цепи поставки, включающие:
 - Условия проведения стерилизации по контракту;
 - Средства транспортирования;
 - Упаковку стерилизующего фильтра для предотвращения повреждения фильтра при транспортировании и хранении;
- iii. Глубокие знания процесса, такие как знания:
 - Специфических характеристик продукции, включая наличие частиц, и существования риска влияния на показатели целостности фильтра, например, возможности изменять результаты контроля целостности и поэтому маскировать обнаружение поврежденного фильтра при контроле целостности после использования;
 - Стадий предварительной фильтрации и процесса до финишного стерилизующего фильтра, на которых могут удаляться частицы и которые могут способствовать чистоте продукта, до стерилизующей фильтрации.

8.88 Следует проверять целостность критических стерилизующих газовых или воздушных фильтров (которые непосредственно влияют на стерильность продукта) путем контроля после использования, причем фильтр должен оставаться в системе или корпусе.

8.89 Следует подтверждать целостность некритических воздушных или газовых фильтров с документальным оформлением с определенной периодичностью. При нахождении газовых фильтров в месте использования в течение длительного времени контроль целостности следует проводить на месте до замены. Следует задать и контролировать максимальное время использования на основе оценки риска (например, с учетом максимального числа использований и циклов тепловой обработки/стерилизации, где это применимо).

8.90 Следует избегать не предусмотренного увлажнения газовых фильтров или фильтрующего оборудования.

8.91 Если проведена аттестация процесса стерилизующей фильтрации как системы из последовательности нескольких фильтров для достижения стерильности данной жидкости, то такая система фильтрации рассматривается как одна стерилизующая единица и все входящие в нее фильтры должны успешно пройти контроль целостности после использования.

8.92 Для системы стерилизующей фильтрации с резервом (где второй резервный стерилизующий фильтр является дублирующим, но процесс стерилизации аттестован только для одного фильтра) следует выполнять контроль целостности после использования основного стерилизующего фильтра и, если будет показано, что он исправен, то контроль целостности резервного (дублирующего) фильтра не обязателен. Однако, если целостности основного фильтра после использования не подтверждена, то следует выполнить контроль целостности резервного фильтра и провести расследование причины для первого фильтра с анализом рисков.

8.93 Пробы на микробиологический контроль следует отбирать из нерасфасованного продукта (балк-продукта) и непосредственного перед финишной стерилизующей фильтрацией. При резервировании фильтров пробы следует отбирать до первого фильтра. Система отбора проб должна быть построена так, чтобы не вносить загрязнений.

8.94 Стерилизующие фильтры для жидкостей должны быть удалены после окончания производства одной серии. Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда такая возможность подтверждена аттестацией.

8.95 Если возможность выпуска продукции циклами обоснована в СКЗ и аттестована, то пользователю фильтров следует:

i. Оценить и оформить документально риски, связанные с длительностью использования фильтров для стерилизующей фильтрации данной жидкости;

ii. Выполнить и оформить документально эффективные исследования и аттестацию, подтверждающую, что длительность использования фильтров для данного процесса стерилизующей фильтрации и данной жидкости не оказывает отрицательного влияния на финишный стерилизующий фильтр или качество фильтрата;

iii. Оформить документально аттестованную максимальную длительность использования фильтра и установить контроль, обеспечивающий неиспользование таких фильтров за пределами аттестованной максимальной длительности.

iv. Установить контроль, обеспечивающий удаление и не допускающий использование фильтров, загрязненных жидкостью или остатками моющих средств, или с наличием других дефектов.

Технология «Формирование-наполнение-герметизация» (Form-Fill-Seal – FFS)

8.96 Условия для оборудования FFS для продукции, подлежащей финишной стерилизации, должны соответствовать требованиям п.п. 8.3 и 8.4 данного приложения. Условия для оборудования FFS для асептического производства должны соответствовать требованиям к окружающей среде по п. 8.10 данного приложения.

8.97 Загрязнение упаковочных пленок, используемых в процессе FFS, должно быть сведено к минимуму за счет контроля при изготовлении компонентов, их поставке и обращении. Ввиду критической роли упаковочных пленок следует ввести порядок, обеспечивающий поставку пленок, отвечающих утвержденным спецификациям и требованиям к качеству, включая толщину и прочность пленок, загрязнению микроорганизмами и частицами, целостности и художественное оформление, если требуется. Следует определить и контролировать в фармацевтической системе качества и СКЗ периодичность отбора проб, уровни загрязнения микроорганизмами и, если требуется, эндотоксинов/пирогенов на упаковочных пленках и связанных с ними компонентах.

8.98 Особое внимание следует уделить пониманию и оценке работы с оборудованием, включая процессы подготовки, наполнения, герметизации и разрезания так, чтобы параметры критических процессов были уяснены, аттестованы и подлежали контролю, в т. ч. текущему.

8.99 Следует фильтровать любые вступающие в контакт с продуктом газы, например, используемые для надувания контейнера или в качестве заполнения пространства вблизи продукта, как можно ближе к точке использования. Следует периодически проверять качество газов и эффективность фильтрующей системы согласно п.п. 6.18 и 6.19.

8.100 Методы контроля, определенные при аттестации FFS, должны соответствовать СКЗ. Требуется учитывать следующие факторы:

- i. Определение границ критической зоны;
- ii. Контроль окружающей среды, в т. ч. текущий, как оборудования, так и зон, в которых оно находится;
- iii. Требования к одежде персонала;
- iv. Контроль целостности линий наполнения продуктом и фильтрационных систем (если требуется);
- v. Продолжительность выпуска серии или цикла наполнения;
- vi. Контроль упаковочных пленок, включая любые требования к дезинфекции пленок или стерилизации;
- vii. Очистку или стерилизацию оборудования на месте, если требуется;
- viii. Работу с оборудованием, подготовку к работе и установление сигналов тревоги (если требуется).

8.101 При аттестации оборудования следует определить критические параметры FFS, к которым следует отнести (перечень неисчерпывающий):

- i. Обеспечение одинаковых размеров упаковок и разрезания в соответствии с аттестованными параметрами;
- ii. Организацию технического обслуживания и контроля аттестованных температур формования (включая предварительный нагрев и охлаждение), значения времени и давления формования, если требуется;
- iii. Организацию технического обслуживания и контроля однородности аттестованных температур по контуру герметизации, значений времени и давления герметизации, если требуется;
- iv. Температура окружающей среды и продукта;
- v. Специфические для серии испытания прочности и однородности герметизации упаковки;
- vi. Обеспечение требуемых объемов, скоростей и однородности наполнения;
- vii. Обеспечение нанесения любых дополнительных печатных надписей (кода серии), тиснения или снятия тиснения так, чтобы не нарушить целостность упаковки;
- viii. Методы и параметры для контроля целостности наполненных контейнеров (п. 8.22).

8.102 В производстве следует применять необходимые методы аттестации, текущего контроля и регистрации критических процессов FFS и работы оборудования.

8.103 Методы обнаружения и устранения дефектов при формовании и герметизации следует отразить в технологических инструкциях. Необходимо регистрировать и расследовать случаи отбраковки или нарушения герметизации упаковок.

8.104 Должны быть разработаны инструкции по техническому обслуживанию, основанные на анализе рисков, которые должны включать графики и технического обслуживания и проверок критических инструментов на эффективность герметизации упаковок. Любые недостатки, связанные с потенциальной угрозой качеству, нужно регистрировать и расследовать.

Выдувание-наполнение-герметизация (Blow-Fill-Seal – BFS)

8.105 Оборудование «выдувание-наполнение-герметизация», используемое для производства продукции, подлежащей финишной стерилизации, должно быть установлено, по крайней мере, в зоне D. Условия в точке наполнения должно соответствовать требованиям п.п. 8.3 и 8.4.

8.106 Оборудование BFS, используемое в асептических процессах, должно:

i. Для оборудования челночного типа, используемого в асептических процессах, заготовка для контейнера (трубка) открыта в окружающую среду, поэтому экструзия трубки, выдувание-формование и герметизация должны выполняться в зоне А в критических зонах. Проект и обслуживание зоны наполнения должны соответствовать требованиям к зоне А по микроорганизмам и общему числу частиц как в оснащем, так и в эксплуатируемом состояниях.

ii. Для оборудования роторного типа, используемого в асептическом наполнении, заготовка для контейнера (трубка) обычно является закрытой по отношению к окружающей среде. Область внутри трубки должна соответствовать требованиям к зоне А по микроорганизмам и общему числу частиц как в оснащем, так и в эксплуатируемом состояниях, что должно обеспечиваться ее проектом и обслуживанием.

iii. Оборудование должно быть установлено, по крайней мере, в зоне С, одежда должна соответствовать требованиям к зонам А/В. Текущий микробиологический контроль операторов в зоне С, одетых в одежду для зон А/В, должен выполняться согласно принципам анализа рисков. Допустимые пределы и периодичность контроля должны учитывать активность этих операторов.

8.107 При текущем контроле в эксплуатации для оборудования BFS не устанавливаются пределы для общего числа частиц, поскольку во время полимерной экструзии и резки выделяются частицы, и размеры зон наполнения в оборудовании BFS ограничены. Однако, следует иметь данные, показывающие, что конструкция оборудования обеспечивает выполнение условий зоны А в эксплуатации в критических зонах окружающей среды процесса наполнения.

8.108 Контроль жизнеспособных частиц в процессах BFS следует основывать на анализе рисков и выполнять согласно разделу 9 настоящего приложения. Текущий контроль жизнеспособных частиц в эксплуатации должен выполняться течение всего критического процесса, включая сборку оборудования. Для оборудования BFS роторного типа текущий контроль критической зоны наполнения может оказаться невозможным.

8.109 В программах контроля (текущего контроля) следует учитывать движущиеся части и сложные потоки воздуха, возникающие в ходе процесса BFS, и влияние высокого тепловыделения во время процесса (например, выполнять визуализацию потоков воздуха и/или другой анализ работы оборудования). Программы текущего контроля окружающей среды должны учитывать такие факторы как форму воздушных фильтров, целостность воздушных фильтров, целостность систем охлаждения (см. п. 6.21), конструкцию и аттестацию оборудования.

8.110 Воздух или другой газ, который вступает в контакт с критическими поверхностями контейнера во время экструзии, формовки или герметизации, должен проходить фильтрацию. Качество газа и эффективность фильтрующей системы газа должны периодически проверяться согласно п.п. 6.18 и 6.19.

8.111 Следует предотвращать загрязнение полимерного гранулята частицами и микроорганизмами за счет проектных решений, контроля и технического обслуживания при хранении, отборе проб и распределения.

8.112 Следует понимать и аттестовать способность экструзионной системы обеспечивать требуемую стерильность формованных контейнеров. Следует определить периодичность отбора проб, уровни загрязнений микроорганизмами и частицами и, если требуется, эндотоксинов/пирогенов полимерного сырья и контролировать их в рамках системы фармацевтического качества и СКЗ.

8.113 Вмешательства, требующие остановки процесса наполнения и/или экструзии, формовки и герметизации и, если требуется, повторной стерилизации оборудования наполнения, следует четко определить и описать в инструкции по наполнению и включить в программу имитации асептического процесса - APS, если требуется (п.п. 9.34, 9.35 и 9.36).

8.114 Методы контроля, определенные при аттестации BFS, должны соответствовать СКЗ производства. При этом нужно учесть следующее (перечень неисчерпывающий):

- i. Определение границ критической зоны;
- ii. Контроль окружающей среды, в т. ч. текущий, как оборудования, так и зон, в которых оно находится;
- iii. Требования к одежде персонала;
- iv. Контроль целостности линий наполнения продуктом и фильтрационных систем (если требуется);
- v. Продолжительность выпуска серии или цикла наполнения;

- vi. Контроль полимерного гранулята, включая систему распределения и критические температуры экструзии;
- vii. Очистку или стерилизацию оборудования на месте, если требуется;
- viii. Работу с оборудованием, подготовку к работе и установление сигналов тревоги (если требуется).

8.115 При аттестации оборудования следует определить критические параметры BFS, к которым относятся (перечень неисчерпывающий):

- i. Очистка и стерилизация на месте трубопроводов для продукта и игл наполнения (наконечников);
- ii. Организация технического обслуживания и контроля аттестованных параметров, включая температуру, скорость и регулировку отверстия экструдера для установки толщины трубки;
- iii. Организация технического обслуживания и контроля температур формования, включая скорость охлаждения для обеспечения стабильности продукта, при необходимости;
- iv. Приготовление и стерилизация вспомогательных компонентов, добавляемых в формованную единицу, например, колпачков на бутылки;
- v. Контроль окружающей среды, очистка, стерилизация и текущий контроль в критических зонах экструзии, передачи и наполнения, если требуется;
- vi. Специфический для серии контроль толщины стенок упаковки в критических точках контейнера;
- vii. Обеспечение требуемых объемов, скоростей и однородности наполнения;
- viii. Обеспечение нанесения любых дополнительных печатных надписей (кода серии), тиснения или снятия тиснения так, чтобы не нарушить целостность упаковки;
- ix. Методы и параметры для контроля целостности 100% наполненных контейнеров (п. 8.22).
- x. Установка резцов или перфораторов для удаления остатков пластмассы вокруг наполненных единиц (удаление отливов).

8.116 При производстве продукции следует использовать соответствующие методы аттестации, текущего контроля и записи критических параметров процессов BFS и работы оборудования.

8.117 Технологические инструкции должны включать порядок обнаружения и устранения недостатков. Необходимо регистрировать и расследовать факты отклонения единиц продукции или дефекты герметизации.

8.118 Если процесс BFS включает добавление компонентов в формованные контейнеры (например, добавление колпачков в бутылки для больших объемов парентеральных растворов), то эти компоненты должны проходить необходимую очистку (деконтаминацию) и добавляться в процесс с использованием чистого, контролируемого процесса.

i. В асептических процессах добавление компонентов должно выполняться в зоне А для обеспечения стерильности критических поверхностей, используя предварительно стерилизованные компоненты.

ii. Для продукции, подлежащей финишной стерилизации, аттестация процессов финишной стерилизации должна показать стерильность всех критических путей прохождения продуктом между компонентом и формованным контейнером, включая зоны, которые не увлажняются при стерилизации.

iii. Следует определить и аттестовать методы контроля для обеспечения эффективной герметизации компонентов и формованных контейнеров.

8.119 Следует ввести порядок технического обслуживания на основе анализа рисков, который должен включать графики технического обслуживания и проверок критических узлов в отношении герметизации, целостности и стерильности единиц продукции.

8.120 Литейные формы, используемые для формирования контейнеров, относятся к критическому оборудованию. Любые их изменения или модификации допускаются только после оценки целостности контейнера с готовым продуктом и проведения аттестации, если требуется по результатам оценки. Необходимо регистрировать и расследовать любые признаки влияния на качество продукции.

Лиофилизация

8.121 Лиофилизация является критической стадией процесса и все операции, которые могут оказать влияние на стерильность продукции или материалов следует рассматривать как продолжение асептического процесса производства стерильной продукции. Конструкция оборудования для лиофилизации и процессы должны обеспечивать сохранение стерильности продукции или материалов при лиофилизации, предотвращение загрязнения микроорганизмами и частицами между наполнением продукции для лиофилизации и завершением процесса лиофилизации. Все меры по контролю на месте должны быть указаны в СКЗ.

8.122 Процесс стерилизации лиофилизатора и связанного с ним оборудования (например, поддоны, кольца, поддерживающие флаконы) должен быть аттестован и при имитации асептического процесса должно быть определено время между циклом стерилизации и использованием (п. 9.33). Следует регулярно проводить стерилизацию лиофилизатора, исходя из конструкции системы. После выполнения технического обслуживания или очистки следует проводить повторную стерилизацию. После окончания стерилизации лиофилизатор и связанное с ним оборудование должно быть защищено от загрязнений.

8.123 Конструкция лиофилизаторов и зон передачи продукта, разгрузки и выгрузки должна, по возможности, сводить к минимуму вмешательство операторов. Следует определить периодичность стерилизации лиофилизатора исходя из его конструкции и рисков загрязнения системы при использовании. Лиофилизаторы с ручной загрузкой или выгрузкой без разделения за счет барьерной технологии следует стерилизовать перед каждой загрузкой. В случаях использования автоматических систем загрузки и выгрузки или защи-

ты с применением закрытых барьерных систем, периодичность стерилизации должна быть обоснована и оформлена документально как часть СКЗ.

8.124 Целостность лиофилизатора следует поддерживать после стерилизации и в процессе лиофилизации. Фильтр, обеспечивающий целостность лиофилизатора, следует стерилизовать перед каждым использованием системы. Результаты контроля целостности фильтра следует включить в документацию на серию/реализацию.

8.125 Следует регулярно проверять поддоны для лиофилизации на предмет сохранения формы и отсутствия повреждения.

8.126 Порядок загрузки лиофилизатора (и выгрузки, если лиофилизированный продукт не находится в герметичной упаковке и открыт в окружающую среду) должен включать в себя следующее (перечень неисчерпывающий):

- i. Процесс загрузки должен быть определен и оформлен документально;
- ii. Передача частично закрытых контейнеров в лиофилизатор должна выполняться в зоне А на всем протяжении и порядок передачи должен сводить к минимуму прямые вмешательства оператора. Для обеспечения чистоты системы, используемой для транспортирования частично закрытых контейнеров, должны использоваться технологии, такие как конвейерные системы или портативные системы транспортирования (например, тележки с чистым воздухом, портативные установки с однонаправленным потоком воздуха). Альтернативным решением для защиты частично закупоренных флаконов (например, находящихся в соответствующем образом закрытых боксах) является использование поддонов, закрытых в зоне А и не открываемых повторно в зоне В. Это решение должно быть подтверждено аттестацией,
- iii. Устройства для транспортирования не должны оказывать влияния на потоки воздуха и вентиляцию зоны загрузки.
- iv. Обращение с негерметизированными контейнерами (такими как частично закупоренные флаконы) должно выполняться в зоне А и должно быть, как правило, отделено от операторов физическим барьером или другими достаточными мерами.
- v. Если закупоривание флаконов пробками не завершается до открывания камеры лиофилизатора, то продукт, удаляемый из лиофилизатора, должен оставаться в зоне А в течение последующего обращения с ним.
- vi. Принадлежности, используемые при загрузке и выгрузке из лиофилизатора (например, поддоны, пакеты, устройства для размещения, пинцеты) должны быть стерильными.

Закрытые системы

8.127 Использование закрытых систем позволяет снизить риск загрязнения микроорганизмами, частицами и химическими веществами от окружающей среды. Конструкция закрытых систем всегда должна снижать необходимость в ручных манипуляциях и связанные с ними риски.

8.128 Обеспечение стерильности всех поверхностей, вступающих в контакт с продуктом, играет критическую роль для асептического производства. Конструкция и выбор любой закрытой системы для асептического процесса должны обеспечивать сохранение стерильности. Конструкция подсоединения стерильного оборудования (например, трубок и трубопроводов) к тракту движения стерильного продукта после последнего стерилизующего фильтра должна предусматривать асептическое соединение (например, за счет встроенных стерильных соединительных устройств).

8.129 Должны быть приняты необходимые меры для обеспечения целостности компонентов, используемых в асептических соединениях. Средства достижения этой цели должны быть определены и указаны в СКЗ. При наличии риска для стерильности продукта требуется предусмотреть контроль целостности системы. Оценка поставщика должна включать сопоставление данных, относящихся к возможным нарушениям, которые могут привести к потере стерильности системы.

8.130 Окружающая среда, в которой находится закрытая система, должна соответствовать проекту и выполняемому процессу. Для асептического процесса и в случаях любых рисков для нарушения целостности системы, ее следует располагать в зоне А. Если может быть показано сохранение целостности системы при каждом использовании (например, проверкой давления и/или его текущим контролем), то могут использоваться зоны низшего класса. Любые передачи между классифицированными зонами следует тщательно оценивать (п. 4.10). Закрытую систему допускается открывать (например, для технического обслуживания линии производства балк-продукта) в классифицированной зоне, соответствующей материалам (например, зона С для процессов с финишной стерилизацией или зона А для асептических процессов) или нужно проводить последующую очистку и дезинфекцию (и стерилизацию в случае асептических процессов).

Одноразовые системы

8.131 Одноразовые системы в производстве стерильной продукции используются в качестве альтернативы оборудованию многоразового применения. Одноразовые системы могут быть отдельными компонентами или сборками из многих компонентов, таких как контейнеры, фильтры, трубки, соединители, клапаны, бутылки для хранения и сенсоры. Конструкция одноразовых систем должна предусматривать снижение необходимости в манипуляциях и сложности ручных вмешательств.

8.132 Существует ряд факторов риска, специфических для одноразовых систем, которые следует учесть в СКЗ. К этим факторам риска относятся (перечень неисчерпывающий):

- i. Взаимодействие между продуктом и поверхностями, вступающими в контакт с продуктом (например, адсорбция, выщелачивание веществ и экстракция).
- ii. Хрупкость системы по сравнению с многоразовыми системами.
- iii. Увеличение числа и сложности ручных операций (включая контроль и обращение с системой) и выполнение соединений.

iv. Сложность сборки.

v. Проведение контроля целостности до и после использования стерилизующих фильтров (п. 8.87).

vi. Риск образования проколов и утечек.

vii. Опасность повреждения системы при открывании внешней упаковки.

viii. Риск загрязнения частицами.

8.133 Следует аттестовать процессы стерилизации одноразовых систем и показать, что они не оказывают вредного влияния на работу системы.

8.134 Оценка поставщиков является критическим фактором при выборе и использовании одноразовых систем. Для стерильных одноразовых систем частью аттестации поставщика является проверка обеспечения стерильности. При приемке следует проверить указание на стерилизацию каждой единицы.

8.135 Следует оценить адсорбцию и реактивность продукта с поверхностями, вступающими с ним в контакт, в условиях проведения процесса.

8.136 Следует оценить факторы экстрагирования и выщелачивания веществ в одноразовых системах и любое влияние на качество продукта, особенно, если система выполнена из материалов на основе полимеров. Для каждого компонента следует выполнять оценку возможности его применения с учетом свойств экстрагирования. Для компонентов, для которых существует высокий риск выщелачивания веществ, включая те, которые могут абсорбировать используемые в процессе материалы или материалы с продолжительным временем контакта, следует оценить результаты анализа выщелачивания, включая факторы безопасности. Если проводится имитация процесса, то она должна точно отражать условия процесса и быть обоснованной научно.

8.137 Сохранение целостности одноразовой системы в течение всего времени выполнения процесса при заданных условиях должно быть предусмотрено ее конструкцией. Необходимо уделить внимание структурной целостности одноразовых компонентов, особенно когда они подвергаются воздействию экстремальных факторов (например, в процессах замораживания и оттаивания) или при выполнении текущего процесса или транспортировании. Следует проверить, что при этих условиях сохраняется целостность встроенных стерильных соединительных устройств (герметизированных как тепловым, так и механическим способами).

8.138 Следует установить и применять критерии приемлемости для одноразовых систем с учетом рисков или критичности для продукции или процессов. При приемке следует проверять каждую одноразовую систему и убедиться, что она произведена и поставлена в соответствии с утвержденной спецификацией. До использования следует выполнить визуальный контроль наружной упаковки с документальным оформлением (например, внешний вид картонной упаковки, пакетов для продукта), печатной надписи на этикетке, и рассмотреть прилагаемые документы (например, сертификат соответствия и подтверждение стерилизации).

8.139 Следует обеспечить контроль критических ручных операций с одноразовыми системами, таких как сборка и установка соединений, и проверить их при имитации асептического процесса.

9 Текущий контроль окружающей среды и процессов

Общие положения

9.1 Программа контроля окружающей среды и процесса на производстве является частью общей стратегии контроля загрязнений с целью сведения к минимуму риска загрязнения частицами и микроорганизмами. Следует учесть, что надежность каждого элемента системы текущего контроля (контроль частиц, жизнеспособных организмов и имитация асептического процесса) при рассмотрении в отдельности ограничена и их не следует учитывать индивидуально при оценке условий асептики. Их совместное рассмотрение позволяет подтвердить надежность проектных решений, аттестации и эксплуатации системы, которые они контролируют.

9.2 Эта программа, как правило включает в себя следующие элементы:

- i. Контроль окружающей среды и персонала – общий счет частиц;
- ii. Контроль окружающей среды – жизнеспособные частицы;
- iii. Температура, относительная влажность и другие специальные параметры;
- iv. Имитация асептического процесса (только для продукции, производимой в асептических условиях).

9.3 Данные от этих систем следует использовать при сертификации/выпуске серии и периодической оценке при анализе процесса или расследовании. Это относится как к процессам с финишной стерилизацией, так и асептическим процессам, но их критичность может различаться в зависимости от вида продукта и процесса.

Текущий контроль окружающей среды и процесса

9.4 Следует разработать и документально оформить программу контроля окружающей среды. Целями программы контроля окружающей среды являются:

- i. Обеспечение того, что чистые помещения и устройства очистки воздуха продолжают поддерживать требуемую чистоту воздуха согласно проекту и нормативным требованиям.
- ii. Эффективное обнаружение отклонений от установленных пределов для окружающей среды, выполняя анализ и оценку влияния на качество продукции.

Следует выполнить оценку рисков для разработки эффективной программы контроля окружающей среды, например, определение точек отбора проб, периодичности и методов контроля и условий инкубации (например, времени, температуры, обнаружения аэробных или анаэробных микроорганизмов и др.).

Эта оценка рисков должна быть основана на подробных знаниях о влиянии процесса и готовой продукции, помещениях, оборудовании, критичности конкретных процессов и стадий, выполняемых операциях, данных текущего контроля, полученных при аттестации данных и данных о типичной микрофлоре, обнаруженной в окружающей среде.

Оценка рисков должна включать определение критических точек контроля, в которых наличие микроорганизмов при выполнении процесса может оказать влияние на качество продукции (например, зоны А, зоны асептического производства и зоны В, которые непосредственно сообщаются с зонами А). Следует учесть и другие данные, такие как визуализация потоков воздуха. Следует регулярно рассматривать оценку риска для подтверждения эффективности программы текущего контроля окружающей среды на производстве. Программу текущего контроля следует рассматривать в общем контексте анализа тенденций и стратегии контроля загрязнений (СКЗ) на производстве.

9.5 Текущий контроль чистых помещений, устройств очистки воздуха и персонала следует выполнять в эксплуатируемом состоянии на всех критических стадиях производства, включая наладку оборудования.

9.6 Следует контролировать нахождение в заданных пределах других параметров, таких как температура и относительная влажность, согласно требованиям к продукции, процессу и персоналу для обеспечения соответствия стандартам чистоты (например, в зонах А или В).

9.7 Контроль зон А должен демонстрировать поддержание асептических условий при выполнении критических операций. Этот контроль следует выполнять в точках с наибольшим риском загрязнения стерильных поверхностей оборудования, первичной упаковки, укупорочных материалов и продукции. Выбор точек контроля, ориентация и расположение пробоотборников должны быть обоснованы, чтобы получить надежные данные для критических зон.

9.8 Методы отбора проб не должны приносить риск загрязнения в процесс производства.

9.9 Следует установить уровни предупреждения и действия для результатов контроля частиц и микроорганизмов. Максимальные уровни действия для общего числа частиц приведены в таблице 5, а для жизнеспособных частиц – в таблице 6. Более жесткие пределы для уровней действия могут быть установлены на основе анализа тенденций, особенностей процесса или согласно СКЗ. Уровни предупреждения для общего числа частиц и числа жизнеспособных микроорганизмов следует установить на основе аттестации чистых помещений и периодически рассматриваться с учетом анализа тенденций.

9.10 Следует устанавливать такие уровни предупреждения для зон А (только общее число частиц), зон В, С и D, чтобы обнаруживать и отрицательные тенденции (например, число событий и единичные события, которые указывают на ухудшение параметров окружающей среды).

9.11 Методы текущего контроля должны обнаруживать тенденции изменения параметров. К тенденциям относится следующее (перечень неисчерпывающий):

- i. Увеличение числа отклонения от уровней действия или предупреждения;
- ii. Последующие отклонения от уровней предупреждения;
- iii. Систематические, но единичные отклонения от уровней действия, которые могут иметь общую причину;
- iv. Изменения в видах и количестве микрофлоры и доминирование специфических организмов. Следует обратить особое внимание на повторно появляющиеся организмы, что может указывать на потерю контроля, ухудшение чистоты или трудно контролируемые организмы, такие как спорообразующие микроорганизмы и плесени.

9.12 Для проведения эффективного анализа тенденций следует выполнять контроль зон С и D в эксплуатации на основе данных, полученных при аттестации и текущем контроле. Требования к уровням предупреждения и действия зависят от характера выполняемых операций. Уровни действия могут быть более жесткими, чем указано в таблицах 5 и 6.

9.13 В технологических инструкциях должна быть указана необходимость определения первопричины и последующие корректирующие и предупреждающие действия в случае превышения уровней действия. На случай превышения уровней предупреждения технологические инструкции должны предписывать изучение и последующие действия, которые могут включать расследование и корректирующие действия.

Контроль окружающей среды - контроль общего числа частиц

9.14 Следует разработать программу текущего контроля общего числа частиц для получения данных о потенциальных рисках загрязнения и поддержания среды для выполнения стерильных операций в аттестованном состоянии.

9.15 В таблице 5 приведены рекомендуемые пределы концентрации аэрозольных частиц при текущем контроле для каждого типа зон.

Таблица 5. Максимально допустимые концентрации частиц при текущем контроле

Зона	Пределы концентраций частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм/м ³		Пределы концентраций частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм/м ³	
	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Не задано ^{a)}	29 300	Не задано ^{a)}

^{a)} предел для зон D в эксплуатации не установлен. Производителю следует установить пределы в эксплуатации на основе анализа рисков и данных текущего контроля, если это требуется.

Примечание 1: Приведенные в таблице пределы для концентрации частиц в оснащем состоянии должны выполняться после короткого периода «очистки» (рекомендуемое значение менее 20 мин.), который определяется при аттестации при отсутствии персонала после завершения операций (п. 4.29).

Примечание 2: Случайный счет макрочастиц, особенно с размерами $\geq 5,0$ мкм, в зонах А может быть результатом ложных показаний из-за электронных шумов, рассеяния света, ошибки совпадения и др. Однако повторяющийся или систематический счет может указывать на возможные загрязнения и требует расследования. Такие события могут служить ранним признаком неисправностей в системах подачи фильтрованного воздуха, отказов оборудования или указывать на небрежность при установке оборудования и эксплуатации.

9.16 Контроль частиц в зонах А следует выполнять в течение всего критического процесса, включая сборку оборудования.

9.17 Контроль зон А следует выполнять для частиц $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм непрерывно с достаточной скоростью отбора проб не менее 28 л/мин (1 фут³/мин) так, чтобы могли быть обнаружены все вмешательства, кратковременные события и любые нарушения в работе системы. Система должна предусматривать частое сравнение результатов отдельных проб с уровнями предупреждения и тревоги с периодичностью, при которой могут быть обнаружены возможные отклонения и своевременно предприняты необходимые меры. При превышении предела предупреждения должен быть подан сигнал тревоги. В инструкциях должны быть указаны действия в случае тревоги, включая проведение дополнительного микробиологического контроля.

9.18 Рекомендуется предусматривать такую же систему для зон В, но периодичность отбора проб может быть увеличена. Периодичность контроля зон В и объем пробы должны быть такими, чтобы обнаруживать любое повышение уровня загрязнений или неисправность системы. При превышении предела предупреждения должен быть подан сигнал тревоги.

9.19 Структуру системы мониторинга следует определять на основе анализа рисков, исходящих от используемых в процессе материалов (например, включающих живые организмы, порошки или радиофармпрепараты), которые приводят к повышению биологической, химической или радиационной опасности.

9.20 Если загрязнения от процесса могут повредить счетчик частиц или представлять опасность (например, живые организмы, порошки или радиация), то частота и метод контроля должны быть достаточными для установления класса окружающей среды как до воздействия фактора риска, так и после него. Следует рассмотреть увеличение объема контроля жизнеспособных частиц для обеспечения полного контроля процесса. Текущий контроль следует выполнять также при имитирующих операциях через определенные интервалы времени согласно системе контроля. Порядок работы должен быть указан в СКЗ.

9.21 Объем пробы при использовании автоматических систем зависит обычно от скорости отбора проб в системе. Объем пробы необязательно должен быть таким же, что

для классификации (аттестации) чистых помещений или устройств с чистым воздухом. Объем пробы при контроле должен быть обоснован.

Контроль окружающей среды и персонала по жизнеспособным частицам

9.22 В асептическом производстве необходимо достаточно часто проводить микробиологический контроль с использованием комбинации методов седиментации на чашки, отбора проб в объеме воздуха, с перчаток, одежды и с поверхностей (например, смывы и контактные пластины). Метод отбора проб должен быть обоснован в СКЗ и должно быть показано, что он не оказывает отрицательного влияния на поток воздуха в зонах А и В. Контроль чистых помещений и оборудования следует выполнять в конце работы.

9.23 Следует также контролировать жизнеспособные частицы в чистых помещениях, если обычные производственные операции не выполняются (например, после дезинфекции, до начала производства, после завершения выпуска серии продукции и после окончания нерабочего периода), и связанных с ними помещениях, которые не использовались, чтобы установить возможные случаи загрязнения, способные повлиять на результаты контроля чистых помещений. В случае отклонений может быть выполнен отбор проб в дополнительных точках для проверки эффективности корректирующих действий.

9.24 В зонах А следует проводить непрерывный контроль (например, отбор проб воздуха или использование седиментационных пластин) в течение всего времени выполнения критического процесса, включая сборку оборудования (наладку в асептических условиях) и критические операции. Следует применять аналогичный подход в зонах В, исходя из риска влияния на асептический процесс. Текущий контроль должен охватывать все вмешательства, кратковременные события и сбои в работе, но и сама система контроля не должна оказывать отрицательного влияния.

9.25 При оценке риска следует учесть место расположения, вид и частоту контроля исходя из выполняемых действий и близости к критической зоне. В течение процесса следует отбирать пробы с персонала с определенной периодичностью. При отборе проб с персонала не должно быть отрицательного влияния на процесс. Особое внимание следует уделить контролю персонала после выполнения критических операций (как минимум, перчаток, но может потребоваться контроль одежды исходя из особенностей процесса) и при каждом выходе из зоны В (перчатки и одежда). Если контроль перчаток осуществляется после выполнения критических операций, то наружные перчатки следует заменять перед продолжением работы. Если контроль одежды осуществляется после выполнения критических операций, то одежду следует заменять перед продолжением работы.

9.26 Следует выполнять микробиологический контроль персонала в зонах А и В. При выполнении ручных операций (например, асептическом смешивании или наполнении) микробиологический контроль должен быть усилен с отражением в СКЗ.

9.27 Если текущий контроль выполняется производственным персоналом, то он должен быть предметом регулярных проверок со стороны отдела контроля качества (см. также 8.19).

9.28 Для сокращения времени на контроль микробных загрязнений и снижения риска для продукции производитель может применять альтернативные методы контроля, такие как быстрый контроль. Эти быстрые и автоматические методы микробиологического контроля могут применяться после того как их эквивалентность существующим методам или большая эффективность будут показаны при их аттестации.

9.29 Персонал должен полностью понимать методы отбора проб и используемое оборудование. Порядок правильного выполнения операций и оценки результатов должны быть определены инструкциями. Следует иметь вспомогательные данные по эффективности выбранных методов отбора проб.

Таблица 6 Максимальные пределы действия для загрязнения жизнеспособными частицами

Зона	В воздухе, КОЕ /м ³	Седиментационная пластина (диаметр 90 мм), КОЕ/4 часа ^(a)	Контактная пластина (диаметр 55 мм), КОЕ/пластина ^(b)	Отпечаток перчатки, включая 5 пальцев с обеих рук, КОЕ/перчатка
A	Нет роста ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

^(a) - Седиментационные пластины должны экспонироваться в зонах А и В на протяжении всего времени выполнения критических операций в течение не более 4 ч (время экспонирования должно быть определено при аттестации с учетом принципа обнаружения микроорганизмов, и не должно оказывать отрицательного влияния на свойства среды).

- Для зон С и D время экспонирования (максимальная величина 4 ч) и периодичность должны быть основаны на анализе рисков.

- Отдельные седиментационные пластины могут экспонироваться менее 4 ч.

^(b) Пределы для контактных пластин установлены для поверхностей оборудования, помещений и одежды в зонах А и В. Как правило, не требуется текущий контроль одежды в зонах С и D в зависимости от их работы.

^(c) В зонах А ожидаемый результат должен составлять 0 КОЕ. При обнаружении любого роста нужно провести расследование.

Примечание 1: Приведенные в таблице методы контроля являются примерами. Могут использоваться другие методы при условии, что они обеспечивают получение достаточной информации для всего критического процесса, где продукт может быть загрязнен (например, наладка асептической линии, асептический процесс, наполнение и загрузка в лиофилизатор).

Примечание 2: Во всем документе указаны пределы для КОЕ. При использовании других методов, отличающихся от получения КОЕ, производитель должен научно обосновать применяемые пределы, и, где возможно, показать соответствие с КОЕ.

9.31 Если в зонах А или В обнаружены микроорганизмы, то следует определить их вид и влияние на качество продукции (для каждой серии, где они обнаружены) и оценить общее состояние контроля. Следует также обратить внимание на идентификацию микроорганизмов в зонах С и D (например, если превышены уровни предупреждения и действия) или после выделения микроорганизмов, которые могут указывать на потерю контроля, нарушение условий чистоты или может оказаться затруднительным контроль для таких случаев, как спорообразующие микроорганизмы и плесени с удовлетворительной частотой для понимания в текущем масштабе времени типичной флоры в этих зонах.

Имитация асептического процесса (известная также как «наполнение средами»)

9.32 Для периодических проверок эффективности контроля асептических процессов следует проводить имитацию процесса с использованием стерильной питательной среды и/или заменителя (суррогата) вместо продукта. Не следует рассматривать имитацию асептического процесса как основное средство аттестации асептического процесса или частей асептического процесса. Эффективность асептического процесса следует обеспечить за счет проекта процесса, соответствия фармацевтической системе качества и контроля процесса, обучения и оценки данных текущего контроля. Выбор питательной среды и/или суррогата должен быть основан на свойстве питательной среды и/или суррогата имитировать физические характеристики продукта исходя из риска для стерильности продукта при выполнении асептического процесса. Если стадии процесса могут косвенно влиять на жизнеспособность любых вносимых микробных загрязнений (например, при производстве в асептических условиях полутвердых продуктов, порошков, твердых материалов, микросфер, липосом и других продуктов, когда продукт подлежит охлаждению или нагреву или лиофилизации), то следует разработать альтернативные методы, при которых операции выполняются наиболее близко к реальности. При использовании суррогатов, таких как буферы, в некоторых стадиях имитации асептического процесса, материал суррогата не должен подавлять ростовые свойства потенциальной микрофлоры.

9.33 Имитация асептического процесса должна как можно более точно отражать текущий процесс асептического производства и включать в себя все его критические стадии, в особенности:

i. При имитации асептического процесса следует оценить все асептические операции, выполняемые после стадий стерилизации и деконтаминации материалов, используемых в процессе, вплоть до герметизации контейнера;

ii. Для продукции, не подлежащей фильтрации, следует оценить любые дополнительные асептические стадии;

iii. Если асептический процесс выполняется в инертной атмосфере, то при имитации процесса следует заменить инертный газ на воздух, если только не требуется проведение имитации в анаэробных условиях;

iv. Для процессов, требующих добавления стерильных порошков, следует использовать приемлемый суррогатный материал в тех же контейнерах, что применяются в оцениваемом процессе.

v. Не следует проводить отдельные имитации для отдельных операций (например, сушки, смешивания, измельчения и получения стерильных порошков). Любые индивидуальные имитации должны быть документально обоснованы и гарантировать, что эти испытания в сумме полностью покрывают весь процесс.

vi. Имитация процесса для лиофилизированных продуктов должна включать всю цепь асептических операций, включая наполнение, транспортирование, загрузку, представительную длительность выдержки в камере, выгрузку и герметизацию при обоснованных и документированных условиях, соответствующих наихудшему случаю для рабочих параметров.

vii. Имитация процесса лиофилизации должна моделировать все аспекты процесса, кроме тех, которые могут оказать влияние на жизнеспособность или восстановление микроорганизмов. Например, следует избегать кипячения или замораживания раствора. При разработке процесса имитации средами следует учесть, где это применимо:

- Использование воздуха для сброса вакуума вместо азота или другого технологического газа;
- Повторение максимального интервала между стерилизацией лиофилизатора и его использованием;
- Повторение максимального интервала времени между фильтрацией и лиофилизацией;
- Количественные аспекты ситуаций наихудшего случая, например, загрузки наибольшего количества поддонов, повторение наибольшей длительности загрузки, при которой камера открыта в окружающую среду.

9.34 При имитации асептического процесса следует учитывать различные асептические манипуляции и вмешательства, которые могут произойти в нормальном производстве, а также в условиях наихудшего случая:

i. Следует выполнять предусмотренные и корректирующие вмешательства, характерные для текущего процесса, таким образом и с такой периодичностью, как они проводятся в реальном асептическом процессе.

ii. Включение вмешательств в асептический процесс и их периодичность должны быть основаны на оценке рисков для стерильности продукции.

9.35 Не следует использовать имитацию асептического процесса для обоснования действий, представляющих неоправданные риски.

9.36 При разработке программы имитации асептического процесса следует учесть:

i. Определение условий наихудшего случая с учетом изменений параметров, таких как размеры контейнеров и скорость конвейера, и их влияние на процесс. Результаты оценки должны обосновывать выбранные параметры.

ii. Определение представительных размеров комбинаций контейнеров и укупорочных материалов для использования при аттестации. При аттестации одних и тех же сочетаний контейнеров и укупорочных материалов для разных видов продукции может быть использован матричный метод (вынесение за скобки), если эквивалентность процесса обоснована научно.

iii. Максимально допустимое время нахождения стерильного продукта и оборудования открытыми в окружающую среду в асептическом процессе.

iv. Объем наполнения контейнера, достаточный для того, чтобы среда вступала в контакт со всеми поверхностями оборудования и компонентов, которые могут загрязнить стерильный продукт. Объем должен быть таким, чтобы поверхность сверху продукта поддерживала потенциальный рост микроорганизмов и обеспечивала, что при контроле мутность может быть определена.

v. Требование замены любого инертного газа, используемого в обычном асептического процессе производства, воздухом, если не предусмотрена имитация с использованием анаэробных микроорганизмов. При таких имитациях следует предусмотреть включение случайных анаэробных имитаций как часть общей стратегии аттестации (п. 9.33, iii).

vi. Выбранная питательная среда должна поддерживать рост заданной группы контрольных микроорганизмов, согласно фармакопее и представителей локальных изолятов.

vii. Метод определения микробных загрязнений должен быть научно обоснован так, чтобы загрязнения обнаруживались надежно.

viii. Длительность имитации процесса должна быть достаточной для испытаний процесса, операторов, которые выполняют вмешательства, чередования смен и способности окружающей процесс среды создать требуемые условия для производства стерильной продукции.

ix. Если смены в производстве различаются или имеют увеличенную длительность, то при имитации асептического процесса следует учитывать все специфические для смен факторы, которые представляют риск для стерильности продукции, например, максимальное время, в течение которого оператор может находиться в чистом помещении.

x. Имитацию прерываний обычного асептического производственного процесса, когда процесс идет в холостую (например, чередование смен, перезагрузка раздаточных сосудов, ввод дополнительного оборудования).

xi. Удостоверение того, что контроль окружающей среды в текущем производстве выполняется должным образом в течение всей длительности имитации процесса.

xii. В случае производства циклами, например, при использовании барьерных технологий или при производстве стерильных активных субстанций, следует обратить внимание на разработку и выполнение имитации процесса так, чтобы при имитации были учтены риски, связанные с началом и окончанием цикла и показать, что длительность цикла не приводит ни к какому риску.

xiii. Проведение «имитации асептического процесса в конце производства или цикла» может использоваться как дополнительное обоснование или для исследовательских

целей; однако это должно быть обосновано в СКЗ и не должно заменять обычные имитации асептического процесса. При его выполнении следует показать, что никакой остаточный продукт не оказывает отрицательного влияния на восстановление любого потенциального микробного загрязнения.

9.37 Для стерильных активных субстанций размер серии должен быть достаточно большим, чтобы представлять текущую работу, имитировать вмешательства в работу в условиях наихудшего случая и охватывать все поверхности, которые могут вступить в контакт со стерильным продуктом. Дополнительно к этому, все используемые при имитации материалы (суррогаты или питательные среды) должны быть предметом микробиологической оценки. Материалы для имитации должны быть достаточными для оценки имитируемого процесса и не должны влиять на ростовые свойства микроорганизмов.

9.38 Имитацию асептического процесса следует выполнять в составе первоначальной аттестации с проведением, как минимум, трех последовательных успешных испытаний для всех рабочих смен, в течение которых может проводиться асептический процесс, и после любых изменений в технологии, помещениях, обслуживающих системах или оборудовании, которые могут оказать влияние на обеспечение стерильности продукции (например, изменениях в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, оборудовании, процессе, числе смен и численности персонала, выключении основного оборудования). Как правило, периодическую аттестацию следует проводить два раза год (примерно каждые шесть месяцев) для каждого асептического процесса, каждой линии наполнения и каждой смены. Каждый оператор должен ежегодно участвовать, как минимум, в одном успешном асептическом наполнении с имитацией средами. Следует обратить внимание на проведение наполнения средами после последней серии до остановки в работе, после длительных нерабочих периодов выключения или перед выводом оборудования из эксплуатации или переносом линии.

9.39 В случае выполнения ручных операций (например, при асептическом приготовлении или наполнении) следует проводить первоначальную аттестацию для каждого типа контейнера, укупорочного материала и последовательности оборудования, для каждого участвующего оператора в трех последовательных успешных имитациях асептического процесса и проводить одну повторную имитацию примерно каждые 6 месяцев для каждого оператора. Размер серии должен имитировать размер в реальном асептическом производственном процессе.

9.40 Число произведенных (наполненных) единиц продукции для имитации асептического процесса должно быть достаточным для имитации всех действий, которые выполняются в асептическом производственном процессе. Ясное обоснование числа наполняемых единиц должно быть дано в СКЗ. Как правило, требуется наполнение, как минимум, от 5000 до 10000 единиц. Для малых серий (например, менее 5000 единиц) число контейнеров для имитации асептического процесса должно быть равно, по крайней мере, размеру производимой серии.

9.41 Наполненные единицы при имитации асептического процесса следует взболтать, крутить и переворачивать до инкубации, чтобы обеспечить контакт среды со всеми

внутренними поверхностями контейнера. Все цельные единицы при имитации асептического процесса следует инкубировать и оценить, включая единицы с косметическими дефектами или те, которые прошли неразрушающий внутривыпускной контроль. Если единицы изъяты в ходе имитации процесса и не инкубированы, то они приравниваются к единицам, изъятым из обычного процесса наполнения, и только в случае, если в технологической инструкции четко сказано, что единицы должны быть удалены при тех же обстоятельствах (например, указан вид вмешательства, расположение линии, специальные номера удаленных единиц). Ни в коем случае нельзя удалять большее число единиц при вмешательствах в процесс наполнения средами, чем установлено при производственном цикле наполнения. К примерам могут относиться единицы, которые должны быть удалены в текущем производстве после начала процесса или после определенных вмешательств. Для полного понимания процесса и оценки риска загрязнений в начале асептического процесса или при обязательном освобождении линии, эти единицы рекомендуется, как правило, инкубировать отдельно, и их необязательно включать в критерии приемлемости для имитации асептического процесса.

9.42 Если в процессах используются материалы, контактирующие с поверхностями, которые вступают в контакт с продуктом, но затем удаляются (например, при проливе продукта), то следует провести имитацию удаляемого материала с питательной средой и инкубировать как часть имитации асептического процесса, за исключением случаев, когда может быть ясно показано, что этот процесс удаления не влияет на стерильность продукта.

9.43 Наполненные при имитации процесса единицы следует инкубировать в чистом прозрачном контейнере для визуального контроля роста микроорганизмов. Если контейнер с продуктом не прозрачен (например, изготовлен из желтого стекла или непрозрачной пластмассы), то можно использовать в качестве замены прозрачные контейнеры идентичной формы, чтобы обнаружить загрязнения. Если нельзя выполнить замену на прозрачный контейнер идентичной формы, то следует разработать и аттестовать пригодный метод обнаружения роста микроорганизмов. Следует идентифицировать микроорганизмы, выделенные из загрязненных единиц, определив их виды, когда это практически возможно, чтобы определить вероятный источник загрязнений.

9.44 Единицы, наполненные при имитации асептического процесса, следует инкубировать без неоправданной задержки, чтобы получить, по возможности, лучший рост потенциальных загрязнений. Следует научно обосновать и аттестовать выбор условий инкубации и ее продолжительность, чтобы обеспечить требуемый уровень чувствительности при определении микробных загрязнений.

9.45 После завершения инкубации следует:

i. Выполнить контроль наполненных единиц при имитации асептического процесса персоналом, прошедшим необходимое обучение на предмет обнаружения микробных загрязнений. Контроль следует производить в условиях, обеспечивающих идентификацию микробных загрязнений.

ii. Пробы наполненных единиц подлежат положительному контролю путем инокуляции требуемых контрольных организмов и представительными локальными изолятами.

9.46 Целевым уровнем должен быть нулевой рост. При обнаружении любой загрязненной единицы имитация считается неудачной и нужно выполнить:

i. Расследование по обнаружению наиболее вероятной первопричины (причин);

ii. Определить и реализовать требуемые корректирующие действия;

iii. Выполнить достаточное число успешных последовательных повторных имитаций асептического процесса (обычно не менее трех) чтобы показать, что процесс был возвращен в контролируемое состояние.

iv. В оперативном порядке рассмотреть записи, относящиеся к асептическому производству после последней успешной имитации асептического процесса.

a) Результаты рассмотрения должны включать данные по анализу рисков возможных нарушений стерильности в сериях, произведенных после последней успешной имитации асептического процесса;

b) В расследование следует включить все другие серии, не выпущенные на рынок. Результаты расследования должны быть учтены при принятии решения об их выпуске.

v. Всю продукцию, произведенную на линии после неудачной имитации процесса, следует поместить в карантин до успешного решения проблемы с неудачной имитацией процесса.

vi. Если расследование первопричины указывает, что неудача связана с деятельностью оператора, то эту деятельность следует ограничить до его повторного обучения и переаттестации оператора.

vii. Производство может быть возобновлено только после успешного завершения повторной аттестации.

9.47 Все процессы имитации должны быть полностью документированы и включать сопоставление единиц в производстве (например, наполненных, инкубированных и не инкубированных единиц). В документацию должно быть включено обоснование для наполненных, но не инкубированных единиц. Следует зафиксировать все вмешательства, выполняемые при имитации асептического процесса, включая время начала и окончания каждого вмешательства и участвовавшее в этом лицо. Все данные по микробиологическому контролю и другие данные испытаний должны быть приведены в протоколе серии, выпущенной при имитации асептического процесса.

9.48 Допускается прерывание имитации асептического процесса только в случаях, когда письменная инструкция требует аналогичного обращения с коммерческой серией продукции. В таких случаях требуется выполнить расследование с документальным оформлением.

9.49 Следует повторно провести первоначальную аттестацию асептического процесса, если:

i. Данный асептический процесс не выполнялся в течение длительного времени.

ii. Внесены изменения в процесс, оборудование, инструкции или окружающую среду, которые могут оказать влияние на асептический процесс или добавлены новые комбинации контейнеров для продукта и укупорочных материалов.

10. Контроль качества

10.1 Предприятие должно располагать персоналом, прошедшим необходимое обучение и имеющим опыт в микробиологии, обеспечении стерильности и знания процессов для выполнения производственной деятельности, контроля окружающей среды и выполнения любых расследований по оценке влияния событий, связанных с микробиологией, на безопасность стерильного продукта.

10.2 Спецификации на исходные материалы, компоненты и продукты должны включать требования к пределам загрязнения микроорганизмами, частицами и эндотоксинами/пирогенами, если необходимость в этом следует из данных текущего контроля и/или указаны в СКЗ.

10.3 Для каждой серии продукции следует определять бионагрузку, как для асептического производства, так и для производства продукции, подлежащей финишной стерилизации, и результаты следует рассматривать при окончательной оценке серии продукции. Следует установить предельные значения загрязнения материала (продукта) непосредственно перед стерилизующим фильтром или процессом финишной стерилизации в соответствии с используемым методом. Отбираемые пробы должны быть представительными для наихудшего случая (например, в конце работы). Если для продуктов с финишной стерилизацией применяется режим стерилизации «с запасом» (*overkill*), то бионагрузку следует проверять через заданные интервалы времени.

10.4 Для выпуска продукции по параметрам следует разработать дополнительную программу контроля бионагрузки наполненных продуктов до стерилизации. Контроль бионагрузки следует выполнять для каждой серии. Выбор точек отбора проб наполненных единиц до стерилизации должен исходить из наихудшего случая и быть представительным для серии. Следует идентифицировать любые организмы, обнаруженные при микробиологическом контроле и определить их влияние на эффективность процесса стерилизации. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов/пирогенов.

10.5 Контроль стерильности готовой продукции следует рассматривать лишь как завершающий этап в последовательности мер по обеспечению ее стерильности. Он не может служить для гарантии стерильности продукции, которая не соответствует параметрам, установленным при разработке, инструкциям или аттестации.

10.6 Контроль стерильности должен выполняться в асептических условиях. Образцы продукции, которые были отобраны для контроля стерильности, должны быть представительными (репрезентативными) для всей серии продукции, особенно для тех частей серии, риск загрязнения которых максимален, например:

i) Для продуктов, наполнение которыми выполнено в асептических условиях, в отобранные образцы должны входить первичные упаковки, наполненные в начале и в конце

серии. Следует отобрать дополнительные образцы, например, после любого критического вмешательства, представляющего риск;

ii) Для продуктов, прошедших тепловую стерилизацию в окончательной упаковке, особое внимание следует уделить отбору образцов в наихудших точках (например, из потенциально наиболее холодной или наиболее медленно прогреваемой части загрузки).

iii) Для лиофилизированной продукции пробы следует отбирать в различных загрузках для лиофилизации.

Примечание: Если процесс производства включает подсерии (например, для продукции, подлежащей финишной стерилизации), то пробы для контроля стерильности следует отбирать из каждой подсерии и выполнять для каждой подсерии тест на стерильность. Следует обратить внимание на отдельное проведение других тестов для готовой продукции.

10.7 Для некоторых продуктов проведение контроля стерильности до выпуска в реализацию может оказаться невозможным из-за слишком короткого срока жизни продукта, не позволяющего завершить контроль стерильности. В этих случаях следует определить и документировать дополнительные меры по разработке процесса и текущему контролю и/или альтернативным методам контроля с целью снижения установленных рисков.

10.8 Любой процесс (например, стерилизации парами перекиси водорода или ультрафиолетовое облучение), используемый для обработки внешних поверхностей образцов для контроля стерильности перед проведением контроля, не должен оказывать отрицательного влияния на чувствительность метода контроля или надежность образца.

10.9 Следует проверять ростовые свойства питательных сред, служащих для контроля продукции, по соответствующей фармакопее, до их применения. Ростковые свойства питательных сред, служащих для контроля окружающей среды и имитации асептического процесса, должны быть проверены до их применения с использованием научно обоснованных и предназначенных для этого групп микроорганизмов и включая представительные локальные изоляты. Контроль качества питательных сред, как правило, должен выполнять конечный пользователь. Использование любых данных контроля сторонними организациями, работающими по договору, должно быть обосновано, а условия транспортирования и отгрузки должны быть тщательно оценены.

10.10 Данные, полученные при контроле окружающей среды и данные о тенденциях в классифицированных зонах, следует рассматривать при выпуске серии продукции. Следует иметь документально оформленную инструкцию, определяющую действия в случае несоответствия данных контроля окружающей среды тенденции или превышении установленных пределов. Для продукции с коротким сроком жизни данные о параметрах окружающей среды в период производства могут отсутствовать. В этих случаях для подтверждения соответствия следует рассматривать самые последние полученные данные. Производителям такой продукции следует оценить применение быстрых/альтернативных методов.

10.11 При применении методов быстрого и автоматизированного микробиологического контроля для общих целей производства их следует аттестовать для выпускаемой продукции или процессов.

Термины и определения

Воздушный шлюз (Airlock): небольшое пространство с блокировкой дверей, в котором поддерживается перепад давления между соседними помещениями (как правило, с различными классами чистоты воздуха). Воздушный шлюз предназначен для предотвращения проникания частиц и микроорганизмов из зон с более низким классом.

Уровень действия (Action Level): установленный уровень (например, загрязнения микроорганизмами или аэрозольными частицами), после превышения которого требуется провести расследование и предпринять корректирующие действия на основе результатов расследования.

Уровень предупреждения (Alert Level): установленный уровень (например, загрязнения микроорганизмами или аэрозольными частицами), дающий раннее предупреждение о потенциальном отклонении от нормальных условий эксплуатации и аттестованного состояния, по достижении которого не обязательно предпринимаются корректирующие действия, но проводится анализ для обнаружения потенциальной проблемы. Уровни предупреждения устанавливаются на основе тенденций при текущем контроле и аттестации и должны периодически пересматриваться. Уровень предупреждения может основываться на ряде факторов, включая отрицательные тенденции, отдельные отклонения от установленных пределов и повторяющихся событий.

Асептическое приготовление/производство (Aseptic preparation/processing) – Обращение со стерильным продуктом, контейнерами и/или устройствами в контролируемой окружающей среде, в которой регулируются подготовка воздуха, материалов и персонала для предотвращения загрязнения микроорганизмами, эндотоксинами/пирогенами и частицами.

Имитация асептического процесса (Aseptic Process Simulation – APS) – Имитация всего процесса асептического производства с целью проверки способности процесса обеспечивать стерильность продукции. Включает в себя асептические операции, связанные с текущим производством, например, сборку оборудования, приготовление, наполнение, лиофилизацию и герметизацию, исходя из необходимости.

Асептические условия (Asepsis): состояние контроля, достигнутое за счет использования асептической рабочей зоны и выполнения операций с предотвращением микробиологического загрязнения открытой стерильной продукции.

Тест на удержание бактерий (Bacterial retention testing): этот тест выполняется для подтверждения того, что фильтр способен удалять бактерии из газа или жидкости. Тест обычно выполняется с использованием стандартного организма, такого как *Brevundimonas diminuta* при минимальной концентрации 10^7 КОЕ/см².

Барьер (Barrier): Физическое разделение, которое обеспечивает защиту асептической технологической зоны (обычно зоны А) за счет разделения с окружающей средой.

Такие системы часто используют частично или полностью барьерные технологии, известные как системы RABS или изоляторы.

Бионагрузка (Bioburden): общее число микроорганизмов, связанных с конкретным объектом, таким как персонал, окружающая производственная среда (воздух и поверхности), оборудование, упаковка продукции, исходные материалы (включая воду), материалы для внутрипроизводственного контроля или готовая продукция.

Биодеконтаминация (Bio-decontamination): Процесс снижения числа жизнеспособных организмов за счет применения спороцидных химических средств.

Примечание переводчика: идентично дезинфекции, см. термин «дезинфекция».

Биологический индикатор (Biological Indicator, BI): популяция микроорганизмов, инокулированных на определенную среду (например, раствор, контейнер или укупорочный материал) и помещенная в соответствующие точки загрузки стерилизатора или помещения для определения эффективности цикла стерилизации или дезинфекции за счет физического или химического процесса. Контрольный микроорганизм выбирается и аттестуется исходя из его устойчивости к данному процессу. Качество биоиндикаторов определяется величиной D, числом микроорганизмов и чистотой.

Технология «выдувание – наполнение – герметизация» (Blow – Fill – Seal, BFS): технология, предусматривающая формование контейнеров из термопластичного гранулята, наполнение продуктом и герметизацию в условиях непрерывной, цельной, автоматической операции. Наиболее распространенными являются два вида устройств BFS: челночное устройство (с отрезанием заготовок) и роторное устройство (закрытое отрезание).

Производство циклами (Campaign manufacture) – производство последовательных серий, включающих серии (партии) одного и того же продукта в течение заданного периода времени при строгом соблюдении установленных и аттестованных методов контроля.

Классифицированная зона (Classified area): Зона, включающая ряд чистых помещений (см. определение чистого помещения).

Очистка (Cleaning): Процесс удаления загрязнений, например, остатков продукта или дезинфицирующего средства.

Чистая зона (Clean area): зона, в которой установлены требования к чистоте по частицам и микроорганизмам и которая обычно включает в себя ряд сообщающихся чистых помещений.

Чистое помещение (Cleanroom): помещение, разработанное, эксплуатируемое и контролируемое с целью предупреждения загрязнения лекарственных средств частицами и микроорганизмами. Такое помещение имеет заданный класс чистоты, который поддерживается в эксплуатации.

Классификация чистых помещений (Cleanroom classification): метод оценки чистоты воздуха на соответствие спецификации на чистое помещение или оборудование для очистки воздуха путем определения общей концентрации частиц.

Аттестация чистых помещений (Cleanroom qualification): Метод оценки соответствия классифицированного чистого помещения или оборудования для очистки воздуха заданным требованиям.

Закрывающаяся система (Closed system): Система, в которой продукт не открыт в окружающую среду. Это, например, может достигаться применением упаковок балк-продукта (например, емкостей или пакетов), которые соединены друг с другом трубками или трубопроводами, образуя систему, которая используется для стерильных продуктов, причем система в целом стерилизуется после установки соединений. Примерами могут служить большие системы многократного использования, такие как в производствах активных субстанций или одноразовые пакеты и системы с разветвителями в производстве биологической продукции (перечень неисчерпывающий). Закрывающиеся системы не подлежат открыванию до завершения операций. Термин «закрывающиеся системы» в данном приложении не относится к таким системам как RABS и изоляторы.

Колониеобразующая единица, КОЕ (Colony Forming Unit, CFU): микробиологический термин, относящийся к одной обнаруживаемой колонии, которая произошла из одного или более микроорганизмов. Колониеобразующие единицы обычно обозначаются как число КОЕ в 1 мл жидких проб, КОЕ в 1 м³ пробы воздуха для проб, отбираемых на твердую среду, такую как седиментационные или контактные пластины.

Загрязнение (Contamination): Нежелательное внесение примесей микробиологической природы (количество и тип микроорганизмов, пирогены) или посторонних частиц на или в сырье, активную субстанцию или лекарственное средство при производстве, отборе проб, упаковке или переупаковке, хранении или транспортировании, которые могут оказать отрицательное влияние на качество продукции.

Стратегия контроля загрязнений - СКЗ (Contamination Control Strategy – CCS): Плановый комплекс видов контроля микроорганизмов, эндотоксинов/пирогенов и частиц, разработанный на основе понимания выпускаемого продукта или процесса, который обеспечивает выполнение процесса и качество продукции. Контроль может распространяться на параметры и свойства активных субстанций, вспомогательных веществ и материалы лекарственных средств и компонентов, помещения и оборудование, условия работы, внутрипроизводственный контроль, спецификации на готовую продукцию и связанные с ними методы и периодичность контроля, в т. ч. текущего контроля.

Корректирующее вмешательство (Corrective intervention): Вмешательство, выполняемое с целью корректировки или регулирования асептического процесса в ходе его выполнения. Может не выполняться с установленной периодичностью в ходе асептического процесса. К примерам относятся ликвидация заторов из компонентов, регулировка сенсоров и замена частей оборудования.

Критические поверхности (Critical surfaces): поверхности, которые могут вступать в контакт или непосредственно влиять на стерильный продукт, его контейнеры или упаковочные материалы. Критические поверхности должны быть стерильными до начала производственных операций и поддерживаться стерильными в течение всего процесса.

Критическая зона (Critical Area, Critical zone): зона в асептическом производстве, в которой продукт и критические поверхности открыты в окружающую среду.

Критическое вмешательство (Critical intervention): Вмешательство в критическую зону (корректирующее или предусмотренное).

Величина D (D-value): значение параметра стерилизации (продолжительности или поглощенной дозы), требуемое для снижения числа жизнеспособных специфических микроорганизмов в 10 раз от первоначального числа.

Тупик (Deadleg): участок трубы, не являющийся частью циркуляционного контура (в котором жидкость может оставаться неподвижной) и длина которого превышает три внутренних диаметра трубы.

Выведенное из эксплуатации (Decommission): Состояние, когда процесс, оборудование или чистое помещение закрыты и снова использоваться не будут.

Деконтаминация (Decontamination): весь процесс по удалению или снижению любых загрязнений (химических, отходов, остатков или микроорганизмов) из зоны, с объекта или человека. Следует определить и аттестовать метод деконтаминации (например, очистки, дезинфекции, стерилизации) на предмет достижения требуемого уровня чистоты для предназначенного использования подлежащего деконтаминации объекта. См. также «био-деконтаминация».

Депирирогенизация (Depyrogenation): процесс удаления или инактивации пирогенов (например, эндотоксинов) до заданного минимального количества.

Дезинфекция (Disinfection): процесс, при котором снижение числа микроорганизмов достигается за счет необратимого действия на их структуру или метаболизм до установленного уровня для данной цели.

Эндотоксин (Endotoxin): пирогенный продукт (например, липополисахарид), присутствующий в стенке грамотрицательной бактериальной клетки. Эндотоксин может приводить к реакциям от воспаления до гибели у пациентов, получивших инъекции.

Время установления равновесия (Equilibration time): Время между достижением температуры стерилизации в контрольной точке измерения и достижением температуры стерилизации во всех точках загрузки.

Экстрагируемые вещества (Extractables): химические соединения, которые мигрируют с поверхности технологического оборудования, контактирующей с характерными растворителями при экстремальных условиях испытаний, на продукт или материал, участвующий в процессе.

Воздух, идущий непосредственно от фильтра (First air): Идущий от фильтра воздух, который не прерывается до достижения открытого продукта и поверхностей, вступающих в контакт с продуктом, которые могут добавить загрязнения в воздух до достижения им критической зоны.

Контроль целостности фильтра (Filter Integrity test): Контроль, подтверждающий, что фильтр (для продукта, газа или в системе вентиляции и кондиционирования) сохраняет свои свойства по удержанию и не поврежден при обращении, монтаже или при выполнении процесса.

«Формование–наполнение–герметизация» (Form–Fill–Seal - FFS): автоматизированный процесс наполнения, используемый обычно для продуктов, подлежащих финишной стерилизации, при котором первичный контейнер формируется из непрерывного плоского рулона упаковочной пленки. При этом одновременно происходит наполнение полученного контейнера продуктом и герметизация наполненного контейнера в непрерывном процессе. В процессе «формование–наполнение–герметизация» может использоваться система с одним полотном (когда контейнер образуется оборачиванием одного рулона с плоской пленкой вокруг себя) или система с двумя полотнами (когда два рулона с плоской пленкой соединяются для образования контейнера), при этом часто используются вакуумная сварка или газы под давлением. Полученный контейнер наполняется, герметизируется и разрезается на секции. Пленка обычно состоит из полимерного материала, покрытой пленкой фольги или другого подходящего материала.

Аттестация переодевания (Gowning Qualification): программа, которая устанавливает порядок проверки способности индивидуума надевать комплект стерильной одежды; предусматривается первоначальная и периодические проверки.

Воздух, соответствующий зоне А (Grade A air supply): воздух, который прошел через фильтр, аттестованный на способность получения воздуха для зоны А по общему числу частиц, но где нет требований по непрерывному контролю общего числа частиц или соответствия зоне А по пределам для жизнеспособных частиц. Этот термин используется для защиты полностью укупоренных флаконов до закатки колпачков.

HEPA фильтр (HEPA filter): высокоэффективный фильтр очистки воздуха по частицам в соответствии принятым международным стандартом.

Предусмотренное вмешательство (Inherent intervention): вмешательство, которое является составной частью асептического процесса и требуется для наладки, текущей работы и/или контроля (например, асептическая сборка, повторное наполнение контейнеров, отбор проб из окружающей среды). Может быть предусмотрено технологией или рабочей инструкцией для выполнения асептического процесса.

Встроенное стерильное соединительное устройство (Intrinsic sterile connection device): устройство, которое уменьшает риск загрязнения в процессе соединения; оно может быть механическим или паяным.

Изокинетический пробоотборник (Isokinetic sampling head): пробоотборник, который вносит минимально возможные нарушения в поток воздуха так, что в его отверстие попадают те же частицы, которые прошли бы через площадь отверстия при отсутствии пробоотборника (т. е. условия отбора проб, при которых средняя скорость воздуха, входящего в пробоотборник примерно равна $\pm 20\%$ средней скорости воздуха в этой точке).

Изолятор (Isolator): устройство, внутри которого может выполняться деконтаминация, с внутренней рабочей зоной, соответствующей требованиям к зоне А, что обеспечивает полную и непрерывную изоляцию внутреннего объема от внешней окружающей среды (например, воздуха окружающего чистого помещения и персонала). Существует два основных типа изоляторов:

Закрытые изолирующие системы – исключают внешнее загрязнение внутреннего объема изолятора за счет организации передачи материалов через асептическое соединение вспомогательному оборудованию, а не за счет использования отверстий в окружающую среду. Закрытые системы остаются герметичными в течение всего времени выполнения операции.

Открытые изолирующие системы – предусматривают непрерывную или полупрерывную подачу и/или выдачу материалов при проведении операций через одно или более отверстий. Отверстия устроены так, чтобы исключить попадание загрязнений из наружной среды в изолятор (например, за счет непрерывного избыточного давления).

Выщелачиваемые вещества (Leachables): химические соединения, которые мигрируют в лекарственные средства из поверхности технологического оборудования, контактирующей с продуктом, или контейнеров при нормальных условиях использования и/или хранения.

Локальные изоляты (Local isolates): Характерные для данного производства представительные микроорганизмы, которые часто обнаруживаются при контроле окружающей среды в пределах классифицированной зоны (зон), особенно в зонах А и В, контроле персонала или результатах положительного контроля на стерильность.

Лиофилизация (Lyophilization): физико-химический процесс высушивания, в котором происходит удаление растворителей как из водных, так и из неводных систем, предназначенный для обеспечения стабильности продукта или материала. Синонимом термина «лиофилизация» является «сублимационная сушка».

Ручной асептический процесс (Manual aseptic processing): асептический процесс, при котором оператор выполняет вручную приготовление, наполнение, размещает и/или герметизирует открытый контейнер со стерильным продуктом.

Оператор (Operator): физическое лицо, участвующее в выполнении технологических операций, включая наладку, наполнение, техническое обслуживание или другой персонал, связанный с производственной деятельностью.

Стерилизация «с запасом» (Overkill sterilization): процесс, предусматривающий снижение популяции микроорганизмов не менее чем в 10^{12} раз при минимальной величине D, равное 1 мин.

Заготовка для контейнера (Parison): полимерная «трубка», экструдированная из установки «выдувание-наполнение-герметизация»), из которой формируется контейнер.

Передаточная камера (Pass-through hatch): синоним термину «воздушный шлюз», но, как правило, меньшая по размерам.

Пациент (Patient): Человек или животное, участвующее в клинических испытаниях.

Финишная обработка теплом после асептического процесса (Post-aseptic processing terminal heat treatment): Финишная обработка влажным теплом, выполняемая после асептического процесса, для которой показана способность обеспечивать гарантированный уровень стерильности $\leq 10^{-6}$, но где требования к стерилизации паром (например, величина $F_0 \geq 8$ мин) не выполнены. Это может способствовать деструкции вирусов, которые могут не удалены путем фильтрации.

Пироген (Pyrogen): вещество, вызывающее фебрильную реакцию (повышение температуры) пациента после инъекции.

Система/порт для быстрой передачи (Rapid Transfer System/Port – RTP): Система, служащая для передачи предметов в устройство RABS или изоляторы, которая сводит к минимуму риск для критической зоны. Примером может служить альфа/бета порт.

Исходный материал (Raw material): Любой ингредиент, предназначенный для использования в производстве стерильной продукции, включая те, которые отсутствуют в готовом лекарственном средстве.

Барьерная система с ограниченным доступом (Restricted Access Barrier System, RABS): устройство, отделенное, но не полностью герметизированное, внутренний объем которого соответствует заданным требованиям к чистоте воздуха (зоне А для асептических процессов), и имеющее оболочку из твердых стенок и встроенные перчатки для отделения внутренней среды от окружающего чистого помещения. Внутренние поверхности RABS подлежат дезинфекции или деконтаминации спороцидным средством. Операторы используют перчатки, полукостюмы, RTP или другие встроенные передаточные порты для выполнения манипуляций или передачи материалов внутрь RABS. В зависимости от конструкции, двери открываются редко и только при строго определенных условиях.

Одноразовые системы (Single Use Systems, SUS): системы, в которых контактирующие с продуктом элементы используются только один раз, заменяющие оборудование повторного использования, такое как передающие линии из нержавеющей стали или балк-контейнеры. Для целей данного руководства, к одноразовым системам относятся системы, используемые в процессах производства стерильной продукции и обычно изготовленные из одноразовых компонентов, таких как мешки, фильтры, трубки, соединения, емкости для хранения и сенсоры.

Спороцидное средств (Sporicidal agent): Средство, которое разрушает споры бактерий и грибов при использовании в достаточных концентрациях в течение заданного времени контакта. Предполагается, что оно убивает все вегетативные микроорганизмы.

Стерильная продукция (Sterile Product): для целей данного руководства под стерильной продукцией понимается один или несколько стерильных элементов, открытых в асептическую среду и в итоге образующих стерильную активную субстанцию или стерильный готовый продукт. К этим элементам относятся контейнеры, укупорочные материалы и компоненты готового лекарственного средства. К ней относится также продукт, который считается стерильным после финишной стерилизации.

Стерилизующий фильтр (Sterilizing grade filter): фильтр, который после проведения аттестации удаляет определенное количество микроорганизмов из потока жидкости или газа, образуя стерильный поток. Обычно такие фильтры имеют размер пор, равный или меньший 0,22 мкм.

Финишная стерилизация (Terminal sterilization): процесс, при котором воздействие стерилизующего агента или условий в летальной дозе на продукт в окончательном контейнере обеспечивает заранее определенный гарантированный уровень стерильности 10^{-6} или лучше (т. е. теоретическая вероятность выживания микроорганизма в стерилизованной единице продукции равна или меньше 10^{-6} , или 1 единица из миллиона).

Турбулентный поток воздуха (Turbulent airflow): Поток воздуха, не являющийся однонаправленным. В чистом помещении турбулентный поток воздуха должен обтекать помещения с разбавлением смешанного потока и поддержания приемлемого качества воздуха.

Однонаправленный поток воздуха (Unidirectional airflow): поток воздуха, движущийся в одном направлении, отвечающий условиям устойчивости и однонаправленности и имеющий достаточную скорость для непрерывного удаления частиц из критической технологической или контрольной зоны.

Устройство с однонаправленным потоком воздуха (Unidirectional Airflow (UDAF) unit): Устройство, в которое подается прошедший фильтр однонаправленный поток воздуха (ранее называемое устройством с ламинарным потоком).

Наихудший случай (Worst case): комплекс условий, включающий пределы для процесса и обстоятельства, в том числе содержащиеся в инструкциях, при которых вероятность нарушения процесса или продукта (в сравнении с идеальными условиями) будет наибольшей. Такие условия представляют риск, но не обязательно приводят к нарушениям процесса или продукта.

Система подготовки воды (Water system): Система для приготовления, хранения и распределения воды, обычно в соответствии требованиями фармакопеи (например, вода очищенная и вода для инъекций).

Величина z (Z-value): Разность температур, при которой величина D изменяется в 10 раз для биологического индикатора.