

Приложение 1

Производство стерильных лекарственных средств

Принципы

К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, которые направлены на сведение к минимуму риска загрязнения микроорганизмами, частицами и пирогенами. Выполнение этих требований во многом зависит от опыта персонала, его подготовки и отношения к работе. Особенно высокие требования предъявляются к обеспечению качества, подготовке и выполнению технологических процессов, их тщательной отработке и аттестации (испытаниям). Контроль завершающей стадии производства или контроль готовой продукции не может рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

Примечание – Настоящий стандарт не устанавливает методы определения чистоты воздуха, поверхностей и пр. по микроорганизмам и частицам. Эти требования приведены в других нормативных документах (стандартах ЕН, ИСО, ГОСТ Р ИСО и др.).

Общие положения

1 Производство стерильной продукции должно быть организовано в чистых помещениях (зонах) с воздушными шлюзами для обеспечения доступа персонала и/или перемещения оборудования и материалов. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты по соответствующему стандарту, а воздух должен подаваться через фильтры необходимой эффективности.

2 Подготовка исходных материалов, приготовление продукции и наполнение должны выполняться в отдельных зонах (помещениях) в пределах чистой зоны (помещения).

Процессы производства стерильных лекарственных средств подразделяются на две категории:

- предусматривающие финишную стерилизацию (т. е. стерилизацию в герметичной первичной упаковке);

- проводимые в асептических условиях на одном или всех этапах производства.

3 Чистые помещения (зоны) для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требованиями к окружающей среде. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом помещении (зоне) с целью сведения к минимуму риска загрязнения продукта или материалов частицами или микроорганизмами.

Для обеспечения соответствия чистых помещений (чистых зон) требованиям, предъявляемым к эксплуатируемому состоянию, проектом должно предусматриваться соответствие заданным классам чистоты воздуха в оснащем состоянии.

Оснащенное состояние – состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние – состояние чистого помещения, в котором технологическое оборудование функционирует в требуемом режиме с заданным числом работающего персонала.

Требования к оснащему и эксплуатируемому состоянию должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Чистые зоны при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре типа:

А – локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, зоны наполнения, укупорки, зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, в таких зонах используют однонаправленный (ламинарный) поток воздуха, обеспечивающий в незамкнутой чистой зоне однородную скорость 0,36–0,54 м/с (рекомендуемое значение). Поддержание однонаправленности воздушного потока должно быть подтверждено при аттестации (испытаниях). В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшей скоростью;

В – зона, непосредственно окружающая зону А и предназначенная для асептического приготовления и наполнения;

С и D – чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений и чистых зон

4 Чистые помещения и чистые зоны следует классифицировать по ГОСТ ИСО 14644-1.

Порядок подтверждения класса чистоты при аттестации (испытании) и порядок текущего контроля различны. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждой зоны приведена в таблице.

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

5 При аттестации зон А на класс чистоты объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 м³ для каждой точки отбора проб.

Зоне А соответствует класс чистоты воздуха 4,8 ИСО, определяемый требованием к концентрации частиц с размерами ≥ 5,0 мкм.

Зоне В в оснащённом состоянии соответствует класс 5 ИСО для обоих значений пороговых размеров частиц.

Зоне С (оснащённое и эксплуатируемое состояние) соответствуют классы чистоты 7 ИСО и 8 ИСО соответственно.

Зоне D (оснащённое состояние) соответствует класс чистоты 8 ИСО.

Для целей классификации ГОСТ ИСО 14644-1 устанавливает методику определения минимального числа точек отбора проб и объема пробы в зависимости от предельно допустимой концентрации частиц с наибольшим пороговым размером и методы оценки полученных данных.

6 При аттестации чистых помещений на класс чистоты следует использовать переносные (передвижные) счетчики частиц с короткими пробоотборными трубками, поскольку в системах с удаленными точками отбора проб длина трубок велика и высока вероятность осаждения частиц с размерами ≥ 5,0 мкм на стенках трубок.

При счете частиц в однонаправленном потоке воздуха следует применять изокINETические пробоотборники.

7 Аттестация в эксплуатируемом состоянии может проводиться в условиях действующего технологического процесса, имитации процесса или при наполнении средами, если требуются испытания для наихудшего случая. Указания по проведению испытаний для подтверждения непрерывного соответствия заданному классу чистоты приведены в ГОСТ Р ИСО 14644-2.

Текущий контроль чистых помещений и чистых зон

8 Следует проводить текущий контроль чистых помещений и чистых зон в период их эксплуатации. Точки отбора проб для текущего контроля выбирают на основе анализа риска и результатов, полученных при аттестации или испытании чистых помещений и/или чистых зон.

9 Контроль концентрации частиц в зонах А должен проводиться в течение всего времени выполнения критических процессов, включая операции сборки оборудования, за исключением случаев, когда загрязнения могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы и радиоактивные вещества). В этих случаях контроль при подготовке оборудования следует проводить до появления риска. Контроль следует также проводить при имитации процесса. Периодичность контроля зон А и объем проб должны быть такими, чтобы выявить все вмешательства и любые нарушения в работе. При превышении значений пределов предупреждения должны подаваться сигналы тревоги. Допускается, что не всегда можно регистрировать низкие уровни концентраций частиц с размерами ≥ 5,0 мкм вблизи точек наполнения в ходе процесса наполнения из-за образования частиц или капелек в ходе самого процесса.

10 Рекомендуется использовать такой контроль и для зон В, но периодичность контроля может быть увеличена. Актуальность контроля концентрации частиц зависит от эффективности разделения смежных зон А и В. Периодичность контроля и объем проб в зонах В должны быть такими, чтобы обнаружить любое изменение уровней загрязнения и любое нарушение в работе. При превышении пределов предупреждения должны подаваться сигналы тревоги.

11 Система контроля аэрозольных частиц может иметь разные исполнения:

- состоять из независимых счетчиков частиц;
- образовывать сеть точек пробоотбора, которые последовательно подключаются к разветвителю, а через него – к счетчику частиц;
- являться комбинацией первых двух.

При выборе систем контроля следует учитывать требования к размерам частиц. При использовании систем с удаленными точками отбора проб следует учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц на стенки трубок. При выборе системы контроля следует также учитывать риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе,

например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных фармацевтических препаратов.

12 При использовании автоматизированной системы текущего контроля объем проб зависит, как правило, от скорости отбора проб. Объем проб при текущем контроле может отличаться от объема проб при аттестации чистых помещений и чистых зон.

13 Текущий контроль концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм в зонах А и В имеет особое значение, поскольку он важен для раннего выявления нарушений в работе.

Счетчик частиц может давать ошибочные показания о наличии частиц $\geq 5,0$ мкм из-за случайных факторов: электронных шумов, рассеянного света, ошибок совпадения и т. д. Однако если счетчик повторно и систематически регистрирует малое число частиц, то это указывает на возможность загрязнения, что требует расследования. Такие события могут являться ранним предупреждением об отказе системы вентиляции и кондиционирования, установки наполнения или свидетельствовать о нарушении правил выполнения монтажа, пуско-наладочных работ или эксплуатации.

14 Соответствие концентрации частиц в оснащем состоянии заданным требованиям (см. таблицу) должно достигаться после короткого времени восстановления 15–20 мин (рекомендуемое значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

15 При текущем контроле зон С и D в эксплуатируемом состоянии следует использовать метод анализа рисков. Требования и пределы предупреждения и тревоги зависят от особенностей операций, но следует обеспечивать соответствие рекомендуемому значению времени восстановления.

16 Требования к другим параметрам, например, к температуре и влажности, зависят от продукта и характера выполняемых операций. Обеспечение требований к этим параметрам не должно влиять на выполнение требований к чистоте.

17 Ниже приведены примеры операций, выполняемых в различных зонах (см. таблицу и разделы 28 - 35 данного приложения).

Примеры операций, выполняемых в зонах различных типов, приведены в таблицах (разделы 28–35):

Зона	Примеры операций для продукции, подлежащей финишной стерилизации (разделы 28–30)
A	Наполнение продуктом, когда его нельзя подвергать риску загрязнения
C	Приготовление растворов, когда их нельзя подвергать риску загрязнения. Наполнение продуктом
D	Приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов и др. для последующего наполнения

Зона	Примеры операций для асептического приготовления (разделы 31–35)
A	Асептическое приготовление и наполнение
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Операции с материалами после мойки

18 В асептическом производстве необходимо достаточно часто проводить микробиологический контроль с использованием методов седиментации на чашки, отбора проб в объеме воздуха и с поверхностей (например, смывы и контактные пластины). Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны вносить помех в защиту зоны. Результаты контроля следует учитывать при рассмотрении документации на серию готовой продукции и выдаче разрешения на ее выпуск. После выполнения критических операций следует проводить микробиологический контроль поверхностей и персонала.

Следует также проводить дополнительный микробиологический контроль вне технологического процесса, например, после аттестации (испытаний) оборудования, выполнения очистки и дезинфекции.

19 Рекомендуемые предельные значения допустимого микробного загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице.

Зона	Рекомендуемые предельные значения микробного загрязнения (а)			
	В воздухе, КОЕ /м ³	Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч (b)	Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

Примечания:
 а) Указаны средние значения.
 б) Допускается экспонирование отдельных седиментационных пластин менее 4 ч.

20 В зависимости от результатов проводимого контроля следует установить предельные значения для предупреждения и действия для показателей загрязнения частицами и микроорганизмами, а также предусмотреть в инструкциях или методиках порядок выполнения корректирующих действий в случае превышения этих предельных значений.

Изолирующая технология

21 Применение изолирующей технологии сводит к минимуму влияние человека на технологические зоны. В асептическом производстве это позволяет значительно снизить риск микробного загрязнения продукции из окружающей среды.

В изоляторах и передаточных устройствах всех типов должны выполняться установленные требования к качеству воздуха. При этом следует учитывать, в какой степени возможны утечки (повреждения), вызванные особенностями конструкции или материалов изолятора. Передаточные устройства могут быть разными: от конструкций с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, предусматривающих проведение стерилизации.

22 Процесс передачи материалов внутрь и наружу изолятора является одним из наиболее сильных потенциальных источников загрязнений. Изолятор предназначен для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции. В то же время допускается организация рабочих зон внутри изолятора без однонаправленного (ламинарного) потока воздуха.

23 Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Эту среду следует контролировать, и для асептического производства она должна соответствовать, по крайней мере, зоне D.

24 Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после завершения аттестации (испытаний), которая должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например такие, как качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок обработки изолятора, технологию передачи и целостность изолятора.

25 Следует установить порядок текущего контроля, включающий в себя достаточно частое проведение испытаний на наличие утечек в изоляторе и системе «перчатки – рукава».

Технология «выдувание – наполнение – герметизация»

26 Устройство «выдувание – наполнение – герметизация» представляет собой устройство специальной конструкции, в котором в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются упаковки, которые наполняются продуктом и герметизируются. Все эти операции проводятся в пределах одного автоматического комплекса. Устройство «выдувание – наполнение – герметизация», используемое в асептическом производстве и имеющее зону А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено, по крайней мере, в зоне С при условии использования персоналом одежды, применяемой в зонах А и В. Окружающая среда в оснащенном состоянии должна соответствовать установленным требованиям по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии – только по микроорганизмам. Устройство «выдувание – наполнение – герметизация», используемое в производстве продуктов, подлежащих финишной стерилизации, должно устанавливаться, по крайней мере, в зоне D.

27 Учитывая особенности этой технологии, следует обратить особое внимание на:

- конструкцию и аттестацию оборудования;
- аттестацию и воспроизводимость процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте»;
- параметры чистого помещения, в котором установлено оборудование;
- обучение операторов и их одежду;
- действия в критической зоне оборудования, в т. ч. выполнение подсоединений и сборки в асептических условиях до начала наполнения.

Продукты, подлежащие финишной стерилизации

28 Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и приготовление большинства продуктов должна проводиться, по крайней мере, в зоне D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень загрязнения микроорганизмами и частицами перед стадиями фильтрации и стерилизации. При повышенном 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) технологические операции следует проводить в зоне С.

29 Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, должно проводиться, по крайней мере, в зоне С.

30 При повышенном риске загрязнения продукта 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 А, на-

ходящейся, по крайней мере, в зоне С. Приготовление и наполнение мазями, кремами, суспензиями и эмульсиями перед финишной стерилизацией следует, как правило, проводить в зоне С.

Асептическое производство

31 Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки должны проводиться, по крайней мере, в зоне D. Операции со стерильными исходными материалами и компонентами, если на последующих стадиях процесса не предусмотрена их стерилизация или фильтрация через фильтры, удерживающие микроорганизмы, должны проводиться в зоне А, находящейся в зоне В.

32 Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в зоне С. Если фильтрация не предусмотрена, приготовление материалов и продуктов должно проводиться в зоне А, находящейся в зоне В.

33 Операции по переработке и наполнению приготовленных в асептических условиях продуктов следует проводить в зоне А, находящейся в зоне В.

34 Транспортирование частично закрытых первичных упаковок, например, при лиофильной сушке, должно до завершения укупорки проводиться либо в зоне А, находящейся в зоне В, либо выполняться в герметичных передаточных устройствах, перемещаемых в зоне В.

35 Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий должно проводиться в зоне А, находящейся в зоне В, в том случае, когда продукт находится в открытом виде и не подлежит последующей фильтрации.

Персонал

36 В чистых зонах допускается нахождение только минимального необходимого количества персонала. Это особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции следует, по возможности, проводить, находясь за пределами чистых зон.

37 Весь персонал (в т. ч. персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен проходить систематическое обучение по вопросам производства стерильных продуктов, включая гигиену и основы микробиологии. Следует обратить особое внимание на инструктаж и контроль за работниками, не прошедшими обучения, но которым необходимо входить в чистую зону (например, лицам, занятым в строительстве или техническом обслуживании).

38 Не допускается вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с материалами из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, за исключением особых случаев, при которых необходимо соблюдение специальных инструкций для входа в эти зоны.

39 Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных препаратов, должен знать порядок оповещения руководства (службы качества) о любых факторах, которые могут привести к повышению уровня загрязнения сверх допустимой нормы (как по количеству, так и по разновидностям). Следует организовать контроль состояния здоровья персонала. Решение о мерах в отношении персонала, который может стать источником микробного загрязнения, должно приниматься специально назначенным лицом.

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

41 Переодевание и мытье следует выполнять в соответствии с инструкциями, чтобы свести к минимуму риск загрязнения одежды, предназначенной для чистых зон, и внесения загрязнения в чистые зоны.

42 Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и типу зоны. Ее нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукта от загрязнений.

43 К одежде, предназначенной для зон различных типов, предъявляются следующие требования:

- Зона D: головной убор должен закрывать волосы. Борода (при ее наличии) также должна быть закрыта специальной маской. Следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, надеваемые поверх обуви. Должны быть приняты меры для предотвращения проникания любого загрязнения в чистую зону извне.

- Зона С: головной убор должен закрывать волосы. Борода и усы (при их наличии) также должны быть закрыты. Следует носить костюм (комбинезон или куртка — брюки), плотно облегающий запястья, с воротником-стойкой и соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц.

- Зоны А и В: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии). Края головного убора должны быть убраны под воротник костюма. Следует носить маску, чтобы предотвратить распространение капель, стерильные, неопудренные резиновые или полимерные перчатки и стерильные (или дезинфицированные) бахилы. Нижняя часть штанов должна быть направлена внутрь бахил, а рукава одежды — в перчатки. Защитная одежда не должна выделять волокон или частиц и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела.

44 Наружная одежда не должна попадать в комнаты для переодевания, ведущие в зоны В и С. Каждый работник в зонах А и В должен быть обеспечен чистой стерильной одеждой (стерилизованной или прошедшей необходимую обработку) на каждую смену. Во время работы перчатки следует регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки следует менять, по крайней мере, каждую смену.

45 При обработке и обращении с одеждой для чистых помещений должно быть исключено накопление загрязнений, которые могут от нее впоследствии отделиться. Эти операции следует выполнять в соответствии с инструкциями. Желательно иметь отдельные участки для подготовки такой одежды (прачечные). При неправильной подготовке одежды могут повреждаться волокна ткани и увеличивается риск отделения частиц.

Помещения

46 Для того чтобы свести к минимуму отделение частиц или микроорганизмов, или их накопление, обеспечить возможность многократной обработки моющими и дезинфицирующими средствами все открытые поверхности в чистых зонах должны быть гладкими, непроницаемыми, без трещин и изломов.

47 Чтобы уменьшить накопление пыли и облегчить очистку, в помещении не должно быть труднодоступных для очистки мест. Количество выступающих частей оборудования, полок и стеллажей должно быть минимальным. Конструкция дверей должна предусматривать отсутствие труднодоступных для очистки мест. По этой причине применение раздвижных дверей может быть нежелательным.

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

49 Монтаж трубопроводов, воздухопроводов и другого оборудования следует выполнять так, чтобы не было труднодоступных для очистки зон и поверхностей, а также негерметичных мест.

50 Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах А и В, используемых для асептического производства. В других зонах следует предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). При удалении стоков в чистых помещениях более низких классов следует предусматривать трапы (гидрозатворы) для предотвращения обратного потока.

51 Комнаты (помещения) для переодевания должны проектироваться по принципу воздушных шлюзов. Они должны обеспечивать физическое разделение различных этапов переодевания, чтобы сводить к минимуму загрязнение технологической одежды частицами и микроорганизмами, и эффективное обтекание помещений потоком отфильтрованного воздуха. Зона перед выходом из комнаты (помещения) для переодевания в оснащенный состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания для входа в чистые зоны и выхода из них. Устройства для мытья рук следует, как правило, устанавливать только в передней части комнаты (помещения) для переодевания.

52 Обе двери воздушного шлюза не должны быть одновременно открыты. Для предотвращения открывания более чем одной двери одновременно следует предусмотреть систему блокировки или оповещения (визуальную и/или звуковую).

53 Система вентиляции должна поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам более низкого класса и соответствующий поток воздуха при всех условиях функционирования, а также эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Соседние помещения различных классов должны иметь перепад давления 10 — 15 Па (рекомендуемый диапазон). Особое внимание следует уделять защите зон с большей степенью риска, т. е. непосредственному окружению открытого продукта или компонентов, контактирующих с продуктом. При работе с некоторыми материалами (патогенными, высокотоксичными, радиоактивными и пр.) или живыми вирусами, бактериями и препаратами из них могут потребоваться специальные способы подготовки воздуха и обеспечения перепада давления. Для некоторых операций может потребоваться дезинфекция (стерилизация) оборудования и обработка удаляемого воздуха.

54 Следует наглядно показать, что направление воздушных потоков не представляет риска для загрязнения продукта, например, следует удостовериться, что в зону, представляющую наибольший риск для качества продукта, с воздушным потоком не поступают частицы, источниками выделения которых являются обслуживающий персонал, выполняемая операция или оборудование.

55 Следует предусмотреть систему аварийного оповещения об отказе системы подготовки воздуха, установить датчики перепада давления между зонами там, где это имеет важное значение. Значения перепада давления необходимо регулярно записывать или документировать иным способом.

Оборудование

56 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).

57 Конструкция, установка и расположение оборудования, фитингов (мест соединения) и зон обслуживания должны предусматривать возможность работы с оборудованием, его технического об-

служивания и ремонта снаружи чистой зоны. В случае необходимости проведения стерилизации ее следует выполнять после максимально полной разборки оборудования (насколько это возможно).

58 Если при проведении технического обслуживания или ремонта оборудования, находящегося в чистой зоне, был нарушен уровень чистоты (стерильности), то перед возобновлением производства следует выполнять соответствующую очистку, дезинфекцию и/или стерилизацию этого оборудования (зоны).

59 Получение воды требуемого качества должно предусматриваться проектом, конструкцией, монтажом и техническим обслуживанием систем подготовки и распределения воды. Не допускается эксплуатация оборудования подготовки воды сверх проектной мощности. Приготовление, хранение и распределение воды для инъекций следует выполнять так, чтобы исключить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше 70 °С.

60 Все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) подлежат аттестации (испытаниям) и плановому техническому обслуживанию. Их повторный ввод в действие должен быть разрешен в установленном порядке.

Очистка и дезинфекция

61 Особое значение имеет обработка чистых помещений, которые должны быть тщательно очищены в соответствии с инструкцией. При проведении дезинфекции не следует ограничиваться применением только одного дезинфицирующего средства. Для обнаружения устойчивых штаммов микроорганизмов в помещении следует проводить регулярный контроль.

62 Следует контролировать микробное загрязнение моющих и дезинфицирующих средств. Растворы должны находиться в предварительно обработанных контейнерах. Хранение растворов, для которых не предусмотрена последующая стерилизация, допускается только в течение определенного периода времени. В зонах А и В следует применять только стерильные моющие и дезинфицирующие средства.

63 С целью уменьшения микробного загрязнения недоступных для очистки мест может использоваться газовая дезинфекция (фумигация).

Технологический процесс

64 На всех стадиях производства, в т. ч. на стадиях, предшествующих стерилизации, следует предусматривать меры по предупреждению загрязнения.

65 Не допускается приготовление лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств. Операции наполнения вакцинами убитых организмов или экстрактами бактерий после их инактивации могут быть проведены в тех же помещениях, что и операции наполнения другими стерильными лекарственными средствами.

66 При аттестации (испытаниях) асептического процесса следует проводить его имитацию с использованием питательной среды (наполнение средами). При выборе питательной среды следует учитывать вид лекарственной формы и селективность, прозрачность, концентрацию и пригодность этой питательной среды для стерилизации.

67 Имитация процесса должна как можно более точно отражать текущий процесс асептического производства и включать в себя все его критические стадии, а также учитывать различные воздействия на процесс, которые возникают в текущем производстве, и ситуации «наихудшего случая».

68 Имитацию процесса с использованием питательных сред следует проводить при первоначальной аттестации процесса стерилизации, в ходе которой должны быть последовательно проведены три успешных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем следует повторять испытания через определенные интервалы времени, а также после любых существенных изменений в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, испытания с использованием питательных сред следует повторять два раза в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

69 Число первичных упаковок с питательной средой должно быть достаточным для получения достоверной оценки. Для малых серий число первичных упаковок с питательной средой должно быть, как минимум, равно размеру серии продукции. Испытания проводятся с целью проверки отсутствия роста микроорганизмов, при этом должны выполняться следующие условия:

- при наполнении менее 5000 ед. продукции не должно быть ни одной контаминированной единицы;

- при наполнении от 5000 до 10000 ед. продукции:

а) проводится исследование причин и повторное наполнение с использованием питательной среды, если обнаружена одна контаминированная единица;

б) проводится исследование причин и повторная аттестация (испытания), если обнаружены две контаминированные единицы;

- при наполнении более чем 10000 ед. продукции:

- а) проводится исследование причин, если обнаружена одна контаминированная единица;
- б) проводится исследование причин и повторная аттестация (испытания), если обнаружены две контаминированные единицы.

70 При любом числе первичных упаковок с питательной средой периодическое появление микробной контаминации может указывать на наличие небольших загрязнений, которые должны быть исследованы. При обнаружении значительной микробной контаминации следует рассмотреть их возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после проведения последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

71 Проведение аттестации (испытаний) не должно вносить помехи в технологический процесс.

72 Источники водоснабжения, оборудование подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному контролю на наличие химических и биологических загрязнений и, в необходимых случаях, на эндотоксины. Должна быть организована система документирования результатов контроля и любых предпринимаемых действий.

73 В чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, любая деятельность должна быть сведена к минимуму; передвижения персонала должны соответствовать установленным правилам и контролироваться с целью избежания выделения частиц и микроорганизмов вследствие повышенной активности персонала. Учитывая специфику применяемой технологической одежды, следует обеспечить персоналу комфортные условия по температуре и влажности.

74 Микробное загрязнение сырья и исходных материалов должно быть минимальным. Спецификации на них должны включать в себя требования к микробиологической чистоте, если необходимость этого была установлена в процессе контроля.

75 Использование в чистых зонах тары (упаковок) и материалов, способных выделять волокна, должно быть минимальным.

76 Следует принимать меры по предотвращению загрязнения готового продукта частицами.

77 При работе с различными деталями, тарой и оборудованием после их окончательной очистки и обработки должно быть исключено их повторное загрязнение.

78 Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией упаковки, деталей и оборудования, а также между их стерилизацией и использованием должны быть сведены к минимуму. Длительность этих интервалов должна определяться с учетом условий хранения.

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

80 Перед стерилизацией следует определить исходное микробное загрязнение материала (продукта), подлежащего стерилизации. Следует установить предельные значения загрязнения материала (продукта) непосредственно перед стерилизацией, которые зависят от эффективности применяемого метода стерилизации. Уровень исходного загрязнения следует определять для каждой серии продукции как для асептического производства, так и для производства продукции, подлежащей финишной стерилизации. Если для процесса стерилизации продукции, подлежащей финишной стерилизации, установлены более жесткие параметры (с запасом – overkill), то проверки исходного загрязнения могут проводиться периодически в соответствии с графиком проверок. При выпуске продукции по параметрам следует проверять исходное загрязнение для каждой серии продукции, включив ее в систему внутрипроизводственного контроля. При необходимости следует проводить испытания на пирогенность. Все растворы (особенно инфузионные растворы больших объемов) подлежат фильтрации через фильтры, удерживающие микроорганизмы и устанавливаемые, по возможности, непосредственно перед наполнением.

81 Детали, компоненты первичной упаковки, оборудование и другие предметы, используемые в чистых зонах асептического производства, должны стерилизоваться и поступать в чистую зону через проходные стерилизаторы, герметично встроенные в стены, либо передаваться другим способом, защищающим от внесения загрязнений. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

82 Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при аттестации (испытаниях). Ее результаты должны подтверждаться через определенные интервалы времени, основываясь на опыте работы, или при внесении любых значительных изменений в процесс или оборудование.

Стерилизация

83 Все процессы стерилизации должны быть аттестованы. Требуется особое внимание, если применяемый метод стерилизации не описан в действующей Фармакопее* или используется для продукта, не являющегося простым водным или масляным раствором. Предпочтительным является метод термической стерилизации. В любом случае метод стерилизации должен соответствовать ли-

* В GMP ЕС указано – в Европейской Фармакопее (прим. разработчика стандарта).

цензии на производство и регистрационному досье.

84 Для любого процесса стерилизации следует показать (с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов) его пригодность для данной продукции и эффективность для достижения требуемых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Соответствие процесса установленным требованиям следует подтверждать через определенные интервалы времени согласно графику (не менее чем один раз в год или после любых существенных изменений оборудования). Протоколы всех испытаний следует хранить.

85 Процесс стерилизации должен обеспечивать эффективность стерилизации всего объема загрузки.

86 Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и аттестованы (испытаны) схемы загрузки.

87 Биологические индикаторы следует рассматривать в качестве дополнительного метода контроля стерилизации. Биологические индикаторы должны храниться и использоваться в соответствии с инструкциями изготовителя, а их качество должно контролироваться с помощью методов позитивного контроля. При использовании биологических индикаторов следует предусмотреть меры, исключающие возможность микробиологического загрязнения от самих биологических индикаторов.

88 Следует четко определить меры, обеспечивающие разделение продуктов, прошедших и не прошедших стерилизацию. На каждой корзине, лотке или другой емкости для продукта или компонентов должна быть четкая этикетка с наименованием материала, 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, но они не дают надежного подтверждения того, что серия действительно стерильна.

89 Для каждого цикла стерилизации следует оформлять протоколы, которые должны быть утверждены и входить составной частью в документацию на серию готовой продукции.

Термическая стерилизация

90 Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы «время — температура» в достаточно большом масштабе или быть зарегистрирован с необходимой точностью с применением другого оборудования. Расположение датчиков температуры, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время аттестации (испытаний) и, при необходимости, проверено с помощью другого независимого датчика температуры, расположенного в том же месте.

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

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

93 После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации следует принять меры против загрязнения загрузки в период охлаждения. Следует стерилизовать любую охлаждающую жидкость или газ, вступающие в контакт с продуктом, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

Влажное тепло (пар)

94 При стерилизации влажным теплом (паром) следует контролировать температуру и давление. Как правило, средства управления должны быть независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они должны быть аттестованы, чтобы гарантировать их соответствие критическим требованиям процесса. Нарушения в ходе процесса должны регистрироваться системой и контролироваться оператором. В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры должны постоянно сверяться с данными диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования, то следует достаточно часто проводить проверки камеры на герметичность.

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

96 Для стерилизации должен использоваться пар соответствующего качества, не содержащий посторонних включений в таком количестве, при котором может произойти загрязнение продукта или оборудования.

Сухое тепло (жар)

97 При стерилизации сухим теплом (жаром) должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления с целью предотвращения попадания внутрь нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через фильтры высокой эффективности (HEPA фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то при аттестации (испытаниях) следует проводить проверку на наличие эндотоксинов.

Радиационная стерилизация

98 Радиационную стерилизацию используют главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и продуктов. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению. В связи с этим данный метод допускается только для экспериментального подтверждения отсутствия его отрицательного влияния на продукт. Как правило, облучение ультрафиолетовым излучением не является приемлемым методом стерилизации.

99 Во время процесса стерилизации должно проводиться измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой мощности дозы излучения, но которые определяют количественное значение поглощенной дозы непосредственно в продукции. Для каждой загрузки в стерилизуемой продукции должно находиться достаточное количество дозиметров, расположенных таким образом, чтобы в облучаемой зоне всегда находился дозиметр. Полимерные дозиметры можно применять только в течение установленного срока действия калибровки с измерением их оптической плотности в течение короткого времени после облучения.

100 В качестве средства дополнительного контроля могут использоваться биологические индикаторы.

101 Методы аттестации (испытаний) должны гарантировать учет возможных изменений плотности укладки стерилизуемой продукции.

102 При проведении процесса радиационной стерилизации не должно происходить смешивания облученной и необлученной продукции. На каждой упаковке должны быть нанесены чувствительные к излучению цветные индикаторы для того, чтобы различить упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение.

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

Стерилизация оксидом этилена

104 Метод стерилизации оксидом этилена может использоваться только в том случае, если нельзя применять другие методы стерилизации. При проведении аттестации (испытаний) следует показать, что процесс стерилизации оксидом этилена 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.

105 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 оксидом этилена могут оказать существенное влияние вид и количество упаковочного материала.

106 Температуру и влажность загрузки перед обработкой газом следует привести в соответствие с требованиями процесса. Требуемое для этого время должно быть, по возможности, минимальным.

107 Каждый цикл стерилизации должен контролироваться с использованием соответствующих биологических индикаторов, распределенных в достаточном количестве по всему объему загрузки. Полученная информация должна быть оформлена документально и входить составной частью в протокол на серию готовой продукции.

108 Для каждого цикла стерилизации должны быть оформлены протоколы, содержащие данные о длительности цикла, давлении, температуре и влажности в камере во время процесса, концентрации газа и данные об общем количестве использованного газа. Давление и температура должны регистрироваться в течение всего цикла стерилизации на диаграмме. Эти данные должны входить составной частью в протокол на серию готовой продукции.

109 После стерилизации загрузку следует хранить под контролем в вентилируемых зонах, чтобы обеспечить снижение остаточной концентрации газа и продуктов реакции до определенного уровня. Этот процесс подлежит аттестации (испытаниям).

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

110 Проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в окончательной упаковке. Предпочтитель-

ным является метод стерилизации паром. Если стерилизация продукта в окончательной упаковке невозможна, то перед наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную окончательную упаковку их следует пропустить через стерильные фильтры с номинальным размером пор не более 0,22 мкм или с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такие фильтры могут задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. По возможности процесс фильтрации следует дополнять термической обработкой.

111 В связи с тем, что метод фильтрации может вносить дополнительный риск загрязнения продукции микроорганизмами по сравнению с другими способами стерилизации, непосредственно перед наполнением рекомендуется проводить повторную фильтрацию продукта через дополнительный удерживающий микроорганизмы стерилизующий фильтр. Окончательную стерилизующую фильтрацию продукции следует проводить как можно ближе к месту наполнения.

112 Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

113 Перед использованием стерилизующего фильтра и сразу после его использования следует проверять его целостность таким методом, как проверка на «точку пузырька», методом диффузионного потока или испытанием под давлением.

При аттестации следует определять время, необходимое для фильтрации раствора заданного объема, и перепад давления на фильтре. Любые значительные отклонения в процессе производства от аттестованных показателей следует регистрировать и анализировать. Результаты этих проверок должны быть включены в протоколы на серию продукции. Сразу после использования следует подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие интервалы времени.

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

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

Завершающие операции по приготовлению стерильной продукции

116 Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне А до их полного укупоривания пробкой.

117 Единицы продукции должны укупориваться аттестованным методом. При использовании метода запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100%-ному контролю на целостность. В других случаях контроль целостности продукции должен проводиться установленными методами.

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

119 Поскольку при обжиме колпачков может выделяться большое количество нежизнеспособных частиц, оборудование для обжима следует размещать отдельно и снабжать его системой вытяжки воздуха (местными отсосами).

120 Установка и обжим колпачков могут проводиться как часть асептического процесса с использованием стерильных колпачков или как чистый процесс вне асептической зоны. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной А до границы асептической зоны. Затем укупоренные пробкой флаконы должны быть защищены воздушной средой, соответствующей зоне А, до обжима колпачка.

121 Флаконы без пробки или со смещенной пробкой следует удалять до обжима колпачка. Если для обжима требуется вмешательство человека, следует предусмотреть меры, исключаящие его прямой контакт с флаконами и сводящие к минимуму возможность внесения микробных загрязнений.

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

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

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

Контроль качества

125 Испытание готовой продукции на стерильность следует рассматривать как завершающий этап в последовательности мер, обеспечивающих стерильность продукта. Проверка стерильности продукции должна быть аттестована для продукции каждого вида.

126 В случаях, когда получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам (приложение 17), следует уделить особое внимание аттестации (испытаниям) и контролю всего технологического процесса.

127 Образцы продукции, которые были отобраны для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии продукции, особенно для тех частей серии, вероятность загрязнения которых максимальна, например:

для продуктов, расфасованных в асептических условиях, в отобранные образцы должны входить первичные упаковки, наполненные в начале и в конце серии, и после любого существенного вмешательства в ходе технологического процесса;

для продуктов, прошедших тепловую стерилизацию в первичной упаковке, особое внимание следует уделить отбору образцов из потенциально наиболее холодной части загрузки стерилизатора.