

## ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

### **РУКОВОДСТВО по асептическим процессам в производстве**

#### I. Общие положения

1. В настоящем Руководстве представлены указания по процессам асептического производства стерильных лекарственных препаратов. Настоящее Руководство предназначено для применения производителям стерильной продукции с целью подтверждения соответствия производства Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики).

2. В настоящем Руководстве подробно рассматриваются применяемые в асептическом производстве технологические и вспомогательные процессы, такие как: фильтрация, розлив, лиофилизация, использование изоляторов, технология формования – фасования – герметизации (BFS), очистка на месте и стерилизация на месте, а также вопросы валидации асептического производства посредством фасования питательных сред на валидируемой производственной линии.

3. В асептическом производстве лекарственное средство, первичная упаковка (контейнер и компоненты укупорки) должны подвергаться стерилизации по отдельности, а затем собираться вместе. Поскольку продукция впоследствии не стерилизуется в герметизированной первичной упаковке, критически важным условием является наполнение и герметизация контейнеров в окружающей среде класса исключительно высокой чистоты.

4. Имеется гораздо больше переменных факторов, влияющих на процессы производства в асептических условиях, чем при использовании стадии финишной стерилизации продукции. Перед асептической сборкой все необходимые компоненты расфасованной продукции следует стерилизовать посредством различной обработки, например, стеклянные емкости – сухим жаром, резиновые пробки – паром, жидкие лекарственные формы – путем стерилизующей фильтрации.

5. Каждая из стадий производства в асептических условиях, требует валидации и тщательного контроля. В асептических процессах высока вероятность ошибок, которые в конечном итоге могут привести к выпуску некачественной продукции. Любая ручная или механизированная операция с предварительно стерилизованным лекарственным средством или первичными упаковочными материалами до или во время асептической сборки несет риск контаминации и поэтому должна быть объектом тщательного анализа и контроля.

6. Асептическое производство требует особой аккуратности и ответственности. Для обеспечения стерильности готовой продукции в производстве должны использоваться прошедшие процедуру квалификации системы и оборудование, соответствующим образом обученный и аттестованный персонал, контролируемая окружающая

среда и полностью документированные и валидированные технологические процессы.

7. В отличие от производства с окончательной стерилизацией, где используются процессы с известной летальностью (эффективностью уничтожения микроорганизмов), стерильность в асептическом производстве может быть обеспечена только за счет помещений, оборудования и персонала, связанных с процессом. Для того чтобы сохранить стерильность в контейнере и (или) закрытой системе в соответствии с асептическими принципами, следует также использовать данные о биологической загрязненности продукции (бионагрузке).

## II. Определения

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

«асептическое производство» (aseptic processing) – технологические процессы, проводимые в асептических условиях, в том числе асептическое наполнение контейнеров продукцией в контролируемой окружающей среде, в которой обеспечение воздухом, материалами, оборудованием и персоналом регулируется так, чтобы загрязнение микроорганизмами и частицами не выходило за установленные пределы;

«асептическая сборка» (aseptic assembly) – сборка (соединение) конечного продукта из отдельных стерильных частей (например, контейнер, лекарственное средство, укупорочное средство), выполняемая в асептических условиях;

«асептическое фасование» (aseptic filling) – часть асептического процесса, при котором предварительно стерилизованная продукция наполняется в стерильные контейнеры и укупоривается;

«биологический индикатор» (biological indicator) – готовый к применению инокулированный носитель в первичной упаковке, обеспечивающий определенную резистентность (устойчивость) к конкретному режиму стерилизации;

«бионагрузка» (bioburden) – популяция живых микроорганизмов на материалах и оборудовании, поступивших в зону асептического производства, в лекарственном средстве или на упаковочных материалах до их стерилизации;

«вмешательство» (intervention) – асептическая манипуляция или действия, осуществляемые персоналом в критической зоне;

«вмешательство (действие) корректирующее» (intervention corrective) – вмешательство, которое проводится с целью корректировки асептического процесса во время его выполнения (например, очистка линии от застрявших компонентов, центрирование или замена игл наполнения, регулировка датчиков, замена компонентов оборудования);

«вмешательство (действие) неотъемлемое, присущее процессу» (intervention inalienable) – вмешательство, являющееся неотъемлемой частью асептического процесса и требуемое для обычного процесса или настройки и (или) мониторинга (например, асептическая сборка, пополнение бункера, замена фильтров, отбор проб и т. д.);

«деконтаминация от биологических загрязнений» (bio-decontamination) – удаление микробиологического загрязнения с поверхностей или его снижение до приемлемого уровня;

«депирогенизация» (depyrogenation) – процесс, используемый для уничтожения или удаления пирогенов (например, эндотоксинов);

«колониеобразующая единица; (КОЕ)» – микробиологический термин, который описывает образование единичной макроскопической колонии после внесения одного или более микроорганизмов в микробиологическую питательную среду. Одна колониеобразующая единица выражается в виде 1 КОЕ;

«критическая производственная зона» (critical processing zone) – локальная зона в асептическом производстве, в которой продукция и поверхности, контактирующие с продукцией, открыты в окружающую среду. Асептические операции, выполняемые в критической производственной зоне, могут включать асептические соединения, наполнение контейнеров, надевание пробок и укупорку;

«критическая поверхность» (critical surfaces) – поверхность в критической производственной зоне, находящаяся в непосредственной близости к асептическим операциям и представляющая риск для продукции;

«линия асептического фасования» (aseptic filling line) – технологическое оборудование или установка, на которых в асептических условиях проводится наполнение контейнеров, как правило расположенные таким образом, чтобы процесс наполнения контейнеров и (или) медицинских изделий проходил вдоль линии;

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

«микробиота окружающей среды (изоляты)» – микроорганизмы, обнаруживаемые в производственной окружающей среде;

«моделирование асептического процесса», «имитация процесса», «фасование питательной среды» (aseptic process simulation, media fills) – способ подтверждения пригодности асептического процесса, при

котором на производственной линии проводятся технологические операции с использованием питательной среды для роста микроорганизмов вместо той продукции, для выпуска которой предназначена линия.

«окружающая среда» (surrounding environment) – пространство и элементы, являющиеся внешними по отношению к производству, но оказывающие на него влияние;

«очистка на месте» (clean in place) – метод очистки внутренних поверхностей частей оборудования или всей производственной системы без необходимости разборки или с минимальной разборкой частей оборудования или всей производственной системы. Очистка на месте также включает удаление остатков моющих средств до допустимого уровня, который устанавливается исходя из свойств выпускаемой продукции и допустимых пределов изменения производственного процесса;

«поверхности, контактирующие с продукцией» (product contact surfaces) – поверхности, которые вступают в контакт со стерильной продукцией или системой «контейнер – укупорка»;

«стерилизация» (sterilization) – валидированный процесс, обеспечивающий отсутствие живых микроорганизмов в продукции или в других объектах (на других объектах). Результат валидации стерилизации выражается в виде числа микроорганизмов, которые с определенной степенью вероятности выживают после процесса стерилизации. Вероятность выживания микроорганизмов может быть снижена до очень малого значения, но никогда не может быть снижена до нуля;

«стерилизация на месте» (sterilization in place:) – метод стерилизации частей оборудования или всей производственной системы

на месте их расположения (сборки) без необходимости демонтажа (разборки) оборудования с применением соответствующих стерилизующих агентов.

### III. Здания и производственные участки

9. Согласно Правилам надлежащей производственной практики асептические процессы необходимо проводить в чистых зонах, требования к чистоте воздуха в которых зависят от вида выполняемых операций.

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

11. Производители должны установить и документально оформить требования к допустимому содержанию микроорганизмов и частиц в производственных зонах асептического производства.

12. Зоны асептического производства разделяют на критические и вспомогательные.

#### Критические производственные зоны

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

14. Для сохранения стерильности продукции важно, чтобы окружающая среда, в которой осуществляется асептическое производство (например, сборка и настройка оборудования, фасование) контролировалась и поддерживалась на соответствующем уровне чистоты. Содержание аэрозольных частиц размерами, равными или большими соответственно 0,5 мкм и 5 мкм, в критической производственной зоне должно соответствовать классу А (приложение № 1 к Правилам надлежащей производственной практики).

15. Воздух для критических зон должен фильтроваться через высокоэффективные фильтры (HEPA – фильтры и (или) ULPA – фильтры) и подаваться со скоростью, достаточной для удаления частиц из производственной зоны, где проходит фасование (укупоривание) во время процесса. Параметры скорости, установленные для каждой производственной линии, должны быть обоснованными и достаточными для поддержания однонаправленного характера потока и качества воздуха в эксплуатируемом состоянии в пределах критической области. Для чистой зоны А скорость однонаправленного потока должна находиться в диапазоне 0,36 – 0,54 м/с. Более высокие скорости могут применяться во время процессов с образованием большого количества частиц. В закрытых изоляторах и узлах «рукава – перчатки» допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.

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

17. Для подтверждения чистоты воздуха в критических производственных зонах рекомендуется проводить измерения в местах

с наибольшим потенциальным риском для открытой стерилизованной продукции и компонентов первичной упаковки. Пробы воздуха необходимо отбирать в непосредственной близости от места асептического фасования (как правило, около 0,3 м от узла линии на котором непосредственно осуществляется операция фасования) во время выполнения технологических операций, ориентируя устройство для отбора проб в направлении потока воздуха. Рекомендуется использовать стационарные системы мониторинга, а не переносные счетчики частиц. При некоторых операциях может образовываться большое количество частиц, выделяемых из продукции (например, порошка), которые, по своей природе, не создают риск загрязнения. В таких случаях рекомендуется определить фоновый уровень загрязнения помещения (зоны) частицами продукции, проводя замеры в различных условиях эксплуатируемого состояния: с фасованием продукции и без него.

18. Критические производственные зоны подлежат текущему контролю на присутствие микроорганизмов, т. е. выявлению микрофлоры (изолятов микроорганизмов) в окружающей среде и содержания в окружающей среде аэрозольных частиц.

#### Вспомогательные производственные зоны (внутри асептического производства)

19. Производственные зоны, в которых осуществляется подготовка, выдерживание (хранение) или передача нестерильных компонентов приготовленной нерасфасованной продукции, обрабатываемых материалов, оборудования и упаковочных материалов, могут иметь различный класс чистоты в зависимости от их назначения. Эти зоны должны быть спроектированы так, чтобы минимизировать

уровень загрязнения в конечной продукции и обеспечивать контроль микробиологической чистоты (бионагрузки) материалов и компонентов, которые затем будут подвергаться стерилизации.

20. Чистота воздуха в зоне, непосредственно окружающем критическую зону (асептическую производственную линию), должна соответствовать, как минимум, классу В (в эксплуатируемом состоянии). Зона класса С подходит для менее важных операций (например, для очистки оборудования).

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

22. Вспомогательные производственные зоны внутри зоны асептического производства подлежат текущему контролю на присутствие микроорганизмов (микрочлоры (изолятов)) в окружающей среде и содержание аэрозольных частиц.

#### Разделение чистых зон

23. Для поддержания чистоты асептического производства должно быть предусмотрено адекватное разделение зон. Помещения с самой высокой чистотой воздуха должны иметь существенный положительный перепад давления относительно смежных помещений более низкого класса чистоты. Следует поддерживать перепад давления 10 – 15 Па (нормативное значение) между смежными помещениями различного класса чистоты (при закрытых дверях).

24. Если на производственном участке имеются смежные с помещением асептического производства неклассифицированные помещения, для предотвращения контаминации следует постоянно поддерживать надлежащее значение избыточного давления

в помещении асептического производства. Если перепад давления опускается ниже установленного значения, важно восстановить перепад давлений и подтвердить чистоту воздуха в помещении асептического производства. Технические характеристики системы мониторинга перепада давления должны обеспечивать быстрое обнаружение снижения перепада давления (до достижения пределов, требующих принятия мер).

25. Рекомендуется, чтобы перепады давления между чистыми помещениями контролировались постоянно в каждой смене и регистрировались. Все сигналы тревоги должны регистрироваться, а отклонения от установленных пределов должны быть расследованы.

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

### Особенности проектирования помещений

27. Асептическое производство проектируется таким образом, чтобы свести к минимуму потенциальную опасность воздействия загрязнений на стерильные предметы и материалы при выполнении производственных операций.

28. Материальные потоки и движение персонала должны быть оптимизированы во избежание ненужных действий, увеличивающих потенциальную возможность внесения загрязнений в открытую продукцию, первичную упаковку или окружающую среду асептического производства.

29. Конструкция оборудования, используемого в асептическом производстве, должна ограничивать количество и сложность вмешательств персонала в процесс.

30. Между входом в зону асептического производства и прилегающими не классифицируемыми помещениями должны быть установлены воздушные шлюзы с блокировкой дверей. Помещения для переодевания или передачи материалов в производство также должны быть оборудованы воздушными шлюзами.

31. При проектировании производственных участков с зонами асептического производства необходимо учесть следующие особенности планировочных решений и конструкций:

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

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

следует избегать уступов и других горизонтальных поверхностей, на которых могут скапливаться частицы и которые могут нарушать потоки воздуха;

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

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

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

учитывать характер потоков воздуха, которые могут повлиять на продукцию и критические поверхности;

устанавливать окна и другие средства наблюдения, где это необходимо;

поддерживать установленный перепад давления воздуха между помещениями различных классов чистоты;

оборудовать воздушные шлюзы системами блокировки, исключающими нахождение обеих дверей в открытом состоянии;

поддерживать температуру и, если необходимо, относительную влажность в допустимых пределах и по возможности, с непрерывным контролем;

применять надлежащим образом спроектированное оборудование (для облегчения стерилизации и асептической сборки);

размещать оборудование в зоне асептического производства таким образом, чтобы облегчить доступ к нему оператора и обслуживающего персонала и свести к минимуму возможность контакта компонентов первичной упаковки и продукции с окружающей средой;

размещать оборудование, требующее частого вмешательства оператора или обслуживающего персонала, в удалении от критических производственных зон;

учитывать потенциальные источники перекрестной контаминации.

32. Особое внимание должно быть уделено выбору места расположения зоны асептического производства относительно других зон в производственном здании. Обоснование выбора этого места должно быть документально оформлено.

33. В зданиях многоцелевого назначения зону асептического производства следует располагать вдали от зон с интенсивными потоками (материалов, оборудования и персонала) или отделять ее

физическими барьерами. Если в зоне асептического производства используются сенсibiliзирующие вещества, цитотоксические или другие опасные материалы, то в проекте помещения эти особенности должны быть учтены.

### Системы вентиляции и кондиционирования воздуха

34. Системы вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) требуют соответствующего подхода при проектировании и контроле асептических производственных зон, включая:

- обеспечение необходимых параметров относительной влажности;
- температуры;
- скорости потока воздуха;
- высокоэффективной фильтрации воздуха;
- организации однонаправленных потоков воздуха;
- перепада давления между соседними помещениями.

35. Значения температуры и, при необходимости, относительной влажности воздуха должны быть определены, контролироваться и регулироваться так, чтобы выполнялись требования к качеству продукции и комфорту персонала. Поддержание параметров микроклимата напрямую влияет на асептическую технологию и потенциальный уровень загрязнений. Оптимальными для условий асептического производства считаются диапазоны показателей: температура от 19 °С до 21 °С, относительная влажность воздуха от 40 % до 50 %.

36. Во все критические производственные зоны должен подаваться воздух, прошедший фильтрацию через высокоэффективные фильтры (HEPA – фильтры, ULPA – фильтры). В критических производственных зонах, как правило, устанавливаются фильтры классов H14 или U15 по

классификации, приведенной в ГОСТ EN 1822-1-2014. В чистых помещениях асептического производства, непосредственно окружающих критические зоны, окончательная фильтрация воздуха должна осуществляться через фильтры, не ниже класса H13.

### Воздушные фильтры

37. Для обеспечения асептических условий необходимо поддерживать целостность установленных высокоэффективных HEPA/ULPA – фильтров. Производитель должен организовать проведение первоначального и периодического контроля целостности HEPA/ULPA – фильтров соответствующим методом с использованием аэрозольной нагрузки, например, химического аэрозоля, парафинового масла и пр.

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

39. Впоследствии испытания на целостность HEPA/ULPA – фильтров следует проводить через соответствующие интервалы времени. Например, для помещения с асептическим производством такое испытание должно проводиться два раза в год. Фильтры должны проверяться согласно документированной процедуре.

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

#### Воздушный поток в критической асептической зоне

41. Воздушный поток в критической асептической зоне должен быть однонаправленным и однородным по скорости. Должны быть установлены и письменно документированы требования к потокам воздуха, чтобы показать соответствие параметров потока (скорости, однородности и направления) технологическому процессу. Следует провести исследования влияния турбулентности на эффективность очистки критической зоны потоком воздуха.

42. Скорость и однородность однонаправленного потока воздуха должна быть проверена после установки для каждого HEPA/ULPA-фильтра и контролироваться через определенные интервалы времени в соответствии с программой мониторинга. Измерение скорости воздушного потока и определение однородности скорости выполняют как по сечению каждого фильтра, так и между расположенными рядом отдельными фильтрами. Излишняя переменчивость скорости может привести к турбулентности и увеличению риска контаминации в критической зоне.

43. Скорость должна измеряться на расстоянии 15 см от поверхности фильтра, а также на уровне выполнения рабочих операций в критической зоне, если этому не мешает установленное оборудование. Отклонения в скорости потока воздуха от среднего значения не должны превышать 20 %. Значительное снижение скорости потока воздуха

может привести к увеличению загрязнения. Фильтры с превышающими допустимые значения отклонениями подлежат замене.

44. Мониторинг скорости воздушных потоков через определенный интервал времени (например, раз в неделю или чаще) может быть полезным для своевременной оценки производственной среды.

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

#### IV. Персонал

##### Управление персоналом

46. Следует разработать, утвердить и применять на практике документированные процедуры, относящиеся к обучению и контролю персонала асептического производства. Следует контролировать эффективность применения данных процедур.

47. Ключевой персонал должен отвечать за соответствие обучения требованиям, необходимым для допуска персонала к работе в асептической зоне.

##### Медицинские осмотры

48. Персонал, допускаемый к работе в асептических условиях, должен проходить первичный и периодические медицинские осмотры. Персонал должен сообщать об изменениях состояния своего здоровья (воспалительные процессы на кожных покровах и слизистых оболочках, повреждения кожи, простудные заболевания, диарея и др.), которые могут повлиять на асептическое производство.

49. При изменении состояния здоровья, влияющем на работу в асептическом производстве, работники не должны допускаться в критические производственные зоны, но могут работать в других зонах.

#### Обучение персонала, работающего в зонах асептического производства

50. Весь персонал, имеющий периодический доступ в зоны асептического производства, должен быть обучен и аттестован. Должны быть разработаны конкретные документированные процедуры, регламентирующие действия в зоне асептического производства, включая также действия по защите качества продукции в экстренных случаях, например, при отказах системы вентиляции и кондиционирования воздуха, системы энергоснабжения и пр.

51. Обучение различным дисциплинам и выполняемым работам следует проводить с учетом производственных обязанностей специфики производимой продукции и индивидуальных особенностей работников.

52. В программу обучения персонала необходимо включить следующие основные темы:

- гигиена;
- основы микробиологии;
- угроза для безопасности пациента, создаваемая нестерильной лекарственной продукцией;
- переодевание;
- поведение в чистых помещениях;
- асептическая техника.

В программе обучения должен быть отражен порядок (последовательность) обучения и критерии оценки соответствия персонала.

53. Вновь поступающий персонал после обучения должен принять участие не менее чем в одном успешном испытании по фасованию питательной среды до того, как он будет допущен к работе в критической производственной зоне.

54. Весь персонал, с определенной периодичностью, должен проходить повторное обучение в соответствии с документированными процедурами по выполняемым функциям.

55. Персонал, который непосредственно принимает участие в операциях наполнения или производства стерильной продукции в критических зонах, должен принимать участие в испытаниях в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики не менее одного раза в шесть месяцев.

56. Контролирующий персонал должен регулярно оценивать соответствие действий каждого оператора документированным процедурам во время выполнения операций.

57. Следует вести записи о прохождении обучения и аттестации персонала.

58. Основные принципы обучения, асептической техники и аттестации персонала для асептического производства, также применимы к персоналу, выполняющему отбор проб в асептических условиях и микробиологические испытания в лаборатории. Процессы и системы не могут считаться воспроизводимыми и находиться в контролируемом состоянии, если достоверность результатов, полученных в лаборатории, находится под вопросом.

## Асептическая техника

59. Правила поведения и методы, направленные на поддержание стерильности стерильных предметов и поверхностей, включают следующее:

а) контакты со стерильными материалами допустимы только с помощью стерильных инструментов. В перерывах между применением стерильные инструменты должны храниться в условиях, соответствующих классу А (например, в стерилизованных контейнерах). На протяжении процесса инструменты по мере необходимости следует заменять. После первоначального переодевания, следует регулярно дезинфицировать или, если необходимо, менять стерильные перчатки (путем надевания новой пары перчаток поверх поврежденной (контаминированной)), чтобы свести к минимуму риск загрязнения. Персонал любыми частями своей одежды или перчатками не должен напрямую контактировать со стерильной продукцией и первичными упаковочными материалами или критическими поверхностями;

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

в) держаться в стороне от однонаправленного воздушного потока. Нарушение однонаправленного потока воздуха в критической зоне может представлять опасность для стерильности продукции;

г) выполнять все необходимые вмешательства таким образом, чтобы не ставить под угрозу стерильность продукции. При выполнении манипуляций не следует находиться над продукцией (для зон с вертикальным однонаправленным потоком). Операторы должны воздерживаться от разговоров, находясь в непосредственной близости к критической зоне. Персонал, выполняющий операции асептического фасования, в течение смены не должен заменяться работниками, выполняющими другие функции внутри зоны асептического производства;

д) поддерживать надлежащий контроль переодевания. Персонал, входящий в зону асептического производства, должен носить одежду из специальных тканей с минимальным выделением частиц и обработанную таким образом, чтобы на ней отсутствовали микроорганизмы. До начала и во время асептического производства оператор не должен выполнять никаких действий, вызывающих необоснованный риск загрязнения технологической одежды. Следует использовать покрывающую кожу и волосы простерилизованную одежду, от которой не отделяются частицы и волокна ткани. Для защиты глаз и бровей стерильные пластмассовые очки надевают, как правило, поверх капюшона. Следует тщательно следить за тем, чтобы в области лодыжек, запястий или шеи не было открытых участков кожи. Для сведения к минимуму вероятности появления незакрытых участков тела или неплотного прилегания одежды при движении при выполнении некоторых операций используют нарукавники, высокие бахилы и двойные перчатки;

## Переодевание

60. Должен быть разработан и документирован порядок переодевания, обеспечивающий минимизацию риска внесения загрязнения в зону асептического производства. Персонал должен быть обучен соответствующему порядку переодевания.

61. Эффективность обучения должна быть проверена с помощью микробиологических испытаний. Результаты проверки умения переодеваться должны быть доведены до сведения персонала. Персоналу, занятому во вспомогательных зонах вне зоны асептического производства, запрещается доступ в зону асептического производства без соответствующего обучения и переодевания.

62. Персонал должен носить специальную одежду (первого переодевания), включая обувь, до того, как он войдет в зону переодевания, примыкающую к асептической зоне.

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

64. Порядок контроля того, что персонал не наносит вреда окружающей среде в зоне асептического производства, должен быть определен документированными процедурами.

65. Ношение персоналом перчаток и одежды на соответствующее прилегание и целостность следует систематически проверять.

#### Микробиологический мониторинг персонала

66. Работники, обученные и аттестованные для работы в зоне асептического производства, должны проходить микробиологический контроль по соответствующей программе микробиологического мониторинга, которая включает отбор проб с одежды и перчаток. Отбор проб с поверхности перчаток и с других участков одежды должен

выполняться для каждого оператора сразу после выполнения критических технологических операций для каждой произведенной серии продукции.

67. Общим правилом является проведение микробиологического отбора проб с одежды и перчаток после их использования. Результаты контроля должны использоваться для обнаружения тенденций изменения уровня контаминации и оценки необходимости повторного обучения персонала. Практика дезинфекции перчаток непосредственно перед отбором проб неприемлема, поскольку это может предотвратить рост микроорганизмов, присутствовавших во время асептических манипуляций.

68. Соблюдение правил асептики имеет фундаментальное значение для процессов асептического производства. При обнаружении у операторов (персонала, участвующего в технологических операциях) превышения установленных уровней загрязнения или проявления неблагоприятной тенденции загрязнения в кратчайшие сроки должно быть проведено расследование и предприняты следующие корректирующие действия:

- увеличение частоты отбора проб;
- усиление наблюдения и контроля;
- проверка правильности переодевания;
- проведение повторного обучения;
- переаттестация;

в некоторых случаях – отстранение работника от участия в асептическом производстве и перевод его на другой участок.

## V. Квалификация помещений, оборудования и вспомогательных систем

69. В соответствии с Правилами надлежащей производственной практики помещения, оборудование и вспомогательные системы, предназначенные для проведения критических производственных операций, должны быть квалифицированы в установленном порядке. Квалификация является необходимым предварительным условием валидации технологических процессов. Последующий мониторинг процессов и производственной среды должен подтверждать квалифицированное состояние помещений, оборудования и систем во время их эксплуатации.

70. В соответствии с принятым в Правилах надлежащей производственной практики подходом, квалификацию в фармацевтическом производстве разделяют на следующие стадии:

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

71. При выполнении квалификации должны разрабатываться подробные планы (протоколы) и составляться итоговые отчеты. Для чистых помещений подтверждение соответствия проектному классу чистоты является только частью работ по квалификации.

72. Технологическое оборудование (смесители, стерилизаторы, моечные машины, установки фильтрации, машины розлива и другое фасовочное оборудование, оборудование по укупорке и герметизации, установки лиофильной сушки и т. п.) должно быть квалифицировано на соответствие своему назначению.

73. Поверхности оборудования, контактирующие с продуктом, должны быть стерилизованы. Процессы стерилизации, относящиеся

к поверхностям вышеуказанного оборудования, должны быть валидированы.

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

75. Должны быть разработаны инструкции, описывающие все виды работ, выполняемые в рамках квалификации.

## VI. Очистка и дезинфекция зоны асептического производства

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

77. Необходимо использовать только протестированные, прошедшие валидацию и разрешенные к применению моющие и дезинфицирующие средства.

78. При приготовлении, хранении и использовании рабочих растворов для мойки и дезинфекции необходимо следовать инструкциям изготовителя. Рабочие растворы применяемых в асептической зоне моющих и дезинфицирующих средств должны быть стерильными. Емкости, в которых хранятся дезинфицирующие средства, должны быть тщательно очищены и, если необходимо, стерилизованы перед повторным использованием.

79. Емкости для дезинфицирующих и моющих средств и другое оборудование для очистки зон асептического производства должны быть маркированы и использоваться только в этих зонах.

80. Документированные процедуры по очистке и дезинфекции должны быть описаны подробно и включать:

порядок приготовления рабочих растворов;

способ применения;

время экспозиции;

порядок очистки после дезинфекции (если необходимо);

требования к хранению;

график очистки (дезинфекции);

меры по защите персонала и др.

81. Следует вести и сохранять записи о выполнении очистки и дезинфекции.

82. Для предотвращения появления устойчивых штаммов микроорганизмов в окружающей среде асептической зоны следует предусматривать смену или ротацию дезинфицирующих средств.

83. Если контроль окружающей среды указывает на присутствие спорообразующих микроорганизмов, плесени и других видов грибов, может потребоваться применение спороцидных дезинфицирующих средств.

84. В течение срока использования дезинфицирующие средства должны сохранять микробицидную активность по отношению к обычной микрофлоре и быть эффективными против спорообразующих микроорганизмов. Должен быть валидирован срок годности приготовленных рабочих растворов дезинфицирующих средств.

85. Эффективность и периодичность проведения очистки и дезинфекции должны быть определены во время валидации.

Эффективность моющих и дезинфицирующих средств и применяемых методов очистки и дезинфекции должны определяться по их способности к удалению потенциальных контаминантов с критических поверхностей. Оценка эффективности очистки и дезинфекции должна быть составной частью общей программы контроля окружающей среды. Следует выполнить валидацию методов удаления остатков моющих и дезинфицирующих средств с поверхностей, которые контактируют с продукцией.

86. При появлении необычных результатов микробиологического контроля или необычной устойчивости микроорганизмов нужно провести и документально оформить расследование по обнаружению источника загрязнения.

## VII. Материалы и компоненты, поступающие в зону асептического производства

### Компоненты

87. Лекарственные препараты, произведенные в асептических условиях, могут быть контаминированы, если один или более использованных компонентов загрязнены микроорганизмами или эндотоксинами. К таким компонентам относятся фармацевтические субстанции, вода для инъекций и другие вспомогательные вещества. Важно определить содержание микроорганизмов (например, бионагрузку, эндотоксиновую нагрузку) в каждом компоненте и установить соответствующие допустимые пределы.

88. Парентеральные лекарственные препараты должны быть апирогенными. Должны быть разработаны документированные процедуры и соответствующие спецификации для принятия или отклонения каждой серии компонентов, которые могут содержать

эндотоксины. Любые компоненты, не соответствующие установленным пределам по эндотоксинам, должны быть забракованы.

89. В асептическом производстве стерилизуют каждый компонент по отдельности или объединяют несколько компонентов и стерилизуют их вместе. Для стерилизации компонентов могут быть применены различные методы. Знание величины бионагрузки является существенным фактором при оценке того, является ли процесс стерилизации адекватным. Следует периодически определять характеристики и резистентность к инаktivации микробиологических загрязнений на поверхностях компонентов и оборудования, поступающих в зону асептического производства.

90. Для растворов, полученных при растворении компонента (компонентов) в растворителе, таком как вода для инъекций, широко используется метод фильтрации. Раствор пропускают через стерилизующий мембранный или патронный фильтр. Стерилизующая фильтрация используется, если компонент растворим и, вероятно, не выдерживает неблагоприятное воздействие тепла. Разновидностью этого способа является асептическая кристаллизация профильтрованного раствора и лиофилизация компонента в виде стерильного порошка. Однако этот метод включает в себя больше производственных операций, включая ручные манипуляции, и имеет более высокий потенциал контаминации в процессе производства.

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

92. Для стерилизации некоторых компонентов может использоваться облучение. Необходимо провести исследование для демонстрации того, что данный процесс подходит для компонента.

### Первичные упаковочные материалы

93. Первичные упаковочные материалы должны быть стерильными и, для парентеральных лекарственных средств, апиrogenными. Выбор и разработку подходящего процесса для стерилизации (депирогенизации) производят, в том числе, с учетом свойств материала или компонента. Любой процесс стерилизации (депирогенизации) материалов или компонентов, используемых в асептической зоне, подлежит независимой валидации. Для депирогенизации должно быть доказано, что процесс способен удалять большее количество эндотоксинов, чем их может изначально присутствовать в материалах или продукции.

94. Валидация процесса должна подтвердить пригодность процесса, его способность обеззараживать материалы и переводить их в апиrogenное состояние. В документированных процедурах следует указать частоту ревалидации этих процессов, а также предельно допустимые сроки хранения стерильных апиrogenных первичных упаковочных материалов.

95. Предстерилизационная подготовка стеклянных флаконов и ампул, как правило, включает в себя ряд циклов мойки и ополаскивания. Для ополаскивания рекомендуется использовать воду высокой чистоты, чтобы предотвратить загрязнение контейнеров. Для парентеральных лекарственных препаратов окончательное ополаскивание проводят водой для инъекций. Воздействием сухого жара при температурах выше 220 °C на стеклянные флаконы и ампулы в

целом можно выполнить как стерилизацию, так и депирогенизацию материалов.

96. Депирогенизация полимерных контейнеров может быть выполнена путем мойки и многократного ополаскивания горячей водой для инъекций, и (или) при высокотемпературном литье и (или) экструзии до наполнения (технология формования – фасования – герметизации (BFS)). Полимерные контейнеры могут быть стерилизованы подходящим газом, облучением или другими пригодными средствами.

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

98. Оценку процесса депирогенизации можно выполнить с помощью внесения в ампулы (флаконы) известного количества эндотоксина и определения содержания эндотоксина после депирогенизации. Результаты валидации должны продемонстрировать, что процесс снижает содержание эндотоксина, по меньшей мере, на 99,9% (3 lg).

99. Загрязнение эндотоксинами инъекционного лекарственного препарата может произойти при отсутствии должного контроля согласно Правилам надлежащей производственной практики. Компоненты лекарственного средства, первичные упаковочные материалы, ограничения по времени хранения, а также производственное оборудование являются основными объектами для установления контроля эндотоксинов.

100. Прошедшие валидацию процедуры очистки, сушки и хранения оборудования способствуют контролю бионагрузки и сводят к минимуму вклад этих процедур в эндотоксиновую нагрузку. Оборудование должно быть спроектировано так, чтобы его можно было легко собрать и разобрать, очистить, продезинфицировать, и (или) стерилизовать. Если не применяются адекватные процедуры, эндотоксины могут попадать в продукцию по всей производственно – технологической цепочке.

101. Признано, что для удаления (разрушения) эндотоксинов применение фильтров стерилизующего уровня и паровой стерилизации не эффективно. Эндотоксины можно инактивировать сухим жаром или удалить с поверхностей физически путем применения соответствующих процедур очистки. В некоторых процедурах очистки на месте (CIP) используются начальная промывка водой высокой степени чистоты и (или) моющим средством (например, кислота, основание, поверхностно-активное вещество), после чего проводятся окончательное ополаскивание горячей водой, соответствующей по качеству воде для инъекций. После очистки оборудование необходимо высушить, если оно не сразу подвергается стерилизации.

102. При необходимости, должны быть установлены временные рамки для каждой стадии асептического производства. Ограничения по времени должны включать период между приготовлением нерасфасованного раствора и его стерилизацией, продолжительность процесса фильтрации, нахождение открытой продукции на линии розлива, период хранения стерилизованного оборудования и первичных упаковочных материалов. Интервалы времени, установленные для различных стадий производства, должны быть подтверждены фактическими данными. При установлении сроков для таких стадий, как приготовление растворов, следует оценивать бионагрузку и нагрузку эндотоксинами.

#### Сжатый воздух и газы

103. Уровень чистоты сжатого воздуха и газов, применяемых в асептическом производстве, должен быть равным или выше, чем у окружающей среды, в которую они вводятся.

104. Сжатый воздух следует контролировать на влажность, загрязнение маслами, аэрозольными частицами и жизнеспособными микроорганизмами. Сжатый воздух и газы, которые контактируют с продукцией, компонентами первичной упаковки или поверхностями, контактирующими с продукцией, подлежат стерилизации путем фильтрации через стерилизующие мембранные фильтры с номинальным размером пор 0,22 мкм.

105. Мембранные фильтры стерилизующего уровня должны быть испытаны на целостность после установки и периодически впоследствии (например, после использования). Неудовлетворительные результаты испытаний на целостность должны быть расследованы,

а фильтры должны заменяться в зависимости от обстоятельств, через определенные интервалы.

106. Рекомендуется использовать фильтры стерилизующего уровня для воздушных линий автоклавов, вакуумных линий в лиофилизаторах, а также в емкостях содержащих простерилизованные растворы.

### VIII. Программа контроля окружающей среды

107. Задачей мониторинга окружающей среды является своевременное выявление возможных путей и способов распространения загрязнений, что позволяет применить корректирующие действия до того, как произойдет контаминация продукции.

108. Следует разработать документированную программу и применять научно обоснованные методы для оценки чистоты воздуха и поверхностей в окружающей среде чистого помещения. Программа мониторинга должна охватывать все производственные смены и включать в себя контроль воздуха, поверхностей пола, стен и оборудования, в том числе критических поверхностей, контактирующих с продукцией и (или) первичными упаковочными материалами. Документированные процедуры должны содержать список участков и объектов для отбора проб. Время отбора проб, частота и расположение точек отбора должны быть тщательно определены с учетом выполняемых операций.

109. Все участки мониторинга окружающей среды должны быть подробно описаны в документированных процедурах для обеспечения воспроизводимости при отборе проб.

110. Документированные процедуры должны включать в себя следующее:

- частоту отбора проб;
- этап отбора проб (во время операций или после завершения);
- продолжительность отбора проб;
- размер пробы (например, площадь поверхности, объем воздуха);
- оборудование и методы отбора проб;
- пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер;
- предпринимаемые действия при нарушении установленных пределов.

### Отбор проб

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

112. Размер проб должен быть достаточным для обнаружения загрязнения окружающей среды на том уровне, который ожидается для данной чистой зоны.

113. Пробы воздуха и пробы с поверхностей должны отбираться в тех местах, где наблюдается значительная активность персонала или находится открытая продукция. При определении мест отбора проб учитывают такие факторы, как сложность сборки, настройки и запуска, продолжительность времени обработки и влияние вмешательств

персонала. Конкретные места отбора проб для контроля загрязнения аэрозольными частицами и (или) микроорганизмами производитель определяет с учетом различий в проекте помещения, конструкции оборудования и параметрах процесса. Места отбора проб, как правило, должны быть теми же, которые использовались при проведении квалификации помещений и оборудования.

114. Участки критической производственной зоны, в которой происходит контакт персонала с продукцией и материалами, должны подвергаться контролю во время операции фасования и немедленно после ее завершения.

115. Критические поверхности, контактирующие со стерильной продукцией, должны оставаться стерильными на протяжении всего процесса. Отбор проб с критической поверхности следует выполнять после завершения асептического процесса, чтобы избежать прямого контакта со стерильными поверхностями во время процесса. При обнаружении единичных контаминированных проб, отобранных с критического участка, должно быть выполнено расследование. Обнаружение микробного загрязнения на критическом участке не означает, что серия обязательно должна быть забракована, но при расследовании должна быть выполнена оценка риска для качества серии.

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

117. Микробиологический контроль должен быть организован таким образом, чтобы своевременно выявить вероятные пути загрязнения чистого помещения (зоны), обеспечивая при этом

возможности для принятия своевременных и эффективных мероприятий, предупреждающих загрязнение продукции. Должны использоваться валидированные методики выявления микроорганизмов и калиброванное оборудование. Микробиологический контроль окружающей среды должен включать идентификацию микрофлоры (изолятов) окружающей среды.

118. Сжатый воздух и газы, контактирующие с продукцией, первичной упаковкой или поверхностями, имеющими прямой контакт с продукцией, должны периодически контролироваться на присутствие микроорганизмов.

#### Контроль содержания микроорганизмов в воздухе

##### Активный отбор проб воздуха

119. Организация и осуществление отбора проб должны учитывать специфику конкретных производственных условий. Наиболее сложным с этой точки зрения является проведение активного отбора воздуха. Производитель должен оценивать пригодность пробоотборника воздуха для использования в асептической среде, основываясь на эффективности отбора проб, способности к очистке и стерилизации, а также с учетом того, что работающее устройство для отбора проб не должно изменять параметры воздушного потока, обеспечивающего чистоту данного помещения (зоны).

120. Должны быть рассмотрены такие вопросы как параметры отбора воздуха – скорость (объемный расход) и продолжительность отбора (объем отобранной пробы воздуха). Скорость и продолжительность отбора проб, а также тип устройства для отбора проб могут оказать неблагоприятное влияние на жизнеспособность

микроорганизмов в пробе. Объем отбираемой пробы должен быть достаточно большим, чтобы обеспечить достоверность полученных данных при низком содержании микроорганизмов, но в то же время после инкубирования должны быть различимы отдельные колонии. Длительность отбора пробы не должна приводить к изменениям (дегидратации) питательной среды.

121. Поскольку разные приборы различаются между собой, пользователь должен оценить общую пригодность устройства для мониторинга до его ввода в эксплуатацию. Производители должны гарантировать, что такие устройства откалиброваны и используются в соответствии с надлежащими процедурами.

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

#### Испытания седиментационным методом (пассивный анализ воздуха).

123. Метод основан на явлении оседания (седиментации) частиц с имеющимися на них микроорганизмами из воздуха на горизонтальную поверхность питательной среды в течение определенного периода времени. Этот период времени, как правило, соответствует длительности контролируемого технологического процесса и может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов. Предполагается, что более длительное время увеличивает чувствительность метода, что является актуальным для низких

концентраций микроорганизмов в воздухе. В соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики время седиментации для зон А и В составляет четыре часа.

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

125. Фактически седиментационный метод является качественным, полученные с его помощью результаты нельзя использовать для пересчета в количество микроорганизмов в единице объема воздуха. Однако полученные результаты могут быть использованы для характеристики микробиологического загрязнения, попадающего на продукцию из воздуха.

126. Седиментационный метод является простым, воспроизводимым и позволяет, при необходимости, определить весь спектр присутствующих в окружающей среде в данный момент времени микроорганизмов. Применение седиментационного метода целесообразно только в сочетании с активными методами отбора проб.

127. В критических зонах значение седиментационного метода возрастает, если чашки (пластины) расположены в местах, представляющих наибольший риск загрязнения продукции. В рамках валидации лаборатория контроля качества должна оценить, какие условия воздействия окружающей среды на питательную среду оптимизируют выявление незначительного количества изолятов. Условия воздействия должны исключать высушивание (например, вызванное длительным экспонированием или воздействием потоков воздуха), что препятствует восстановлению микроорганизмов. Данные, полученные с помощью пассивного отбора проб воздуха, могут

оказаться полезными в сочетании с результатами, полученными путем активного отбора проб воздуха.

### Контроль микробной контаминации поверхностей

128. Под микробной контаминацией поверхностей производственных помещений и оборудования в производстве лекарственных препаратов подразумевается общее количество бактерий и грибов в смывах, взятых с общей площади  $100 \text{ см}^2$  (4 участка по  $25 \text{ см}^2$ ).

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

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

131. Посуда, питательные среды и растворы, которые используются для контроля, должны быть стерильными.

132. Персонал, осуществляющий контроль, должен работать в специальной одежде, предусмотренной для помещений того же класса чистоты, где проводится контроль. При контроле микробиологической чистоты чистых помещений классов А, В, С и расположенного в них

оборудования, персонал должен работать в стерильной технологической одежде из безворсовой ткани и в перчатках.

### Питательные среды и идентификация микроорганизмов

133. Для программы мониторинга окружающей среды важную информацию предоставляет характеристика извлекаемых микроорганизмов, поскольку изоляты окружающей среды, контаминанты при фасовании питательной среды или при неудачном испытании на стерильность продукции часто коррелируют между собой. Мониторинг критических и непосредственно окружающих их чистых зон, а также персонала должен включать в себя постоянную идентификацию микроорганизмов до уровня вида (или, где применимо, рода). В зонах А и В при превышении предела, требующего принятия мер проводят идентификацию до вида, если превышен предел предупреждения – до рода. В зонах С, если превышен предел, требующий принятия мер, при подозрении на наличие специальных организмов проводят идентификацию до рода, в зонах D, для изолятов, обнаруживаемых особенно часто, выполняется идентификация с использованием окрашивания по Граму.

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

135. Применяемые питательные среды должны быть неселективными, т.е. поддерживать рост широкого спектра микроорганизмов, включая дрожжи и грибы.

136. Способность используемой питательной среды к обеспечению роста микроорганизмов (ростовые свойства) должны быть валидированы с учетом размеров и объема чашки соответствующими тест-штаммами для стандартного перечня микроорганизмов. Этот перечень должен включать нормативные микроорганизмы (нормируемые в лекарственных препаратах), изоляты окружающей среды, а также микроорганизмы, обнаруженные в производственных средах.

137. При контроле поверхностей, предварительно обработанных дезинфицирующими средствами или содержащих остаточные количества антимикробных препаратов (например, антибиотиков), их остаточные количества могут попадать в питательную среду и угнетать рост микроорганизмов. Для предотвращения риска угнетения роста микроорганизмов от действия различных химических агентов может понадобиться добавление в питательные среды нейтрализаторов. Применение и выбор конкретных нейтрализаторов и способов инактивации, их эффективность, т.е. способность устранять действие дезинфектантов (в той концентрации, которая используется для обработки поверхностей), должна быть подтверждена при валидации методик микробиологического контроля поверхностей.

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

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

140. Условиями, благоприятными для роста и образования макроскопических колоний большинством микроорганизмов, присутствующих в окружающей среде, являются температура от 20 °С до 35 °С и продолжительность роста от 2 до 7 суток. Выбранное время инкубирования должно быть оптимальным исходя из необходимости оперативного получения результатов испытаний и необходимого времени на восстановление поврежденных микроорганизмов и микроорганизмов с физиологически угнетенными функциями.

141. Универсальными условиями инкубации проб, пригодными для большинства случаев, являются температура от 30 °С до 35 °С (от 20 °С до 25 °С для грибов) в течение 3 – 5 дней (5 – 7 дней для грибов), если за более короткое время не могут быть получены достоверные результаты.

142. При сокращении сроков инкубации существует риск получения заниженных результатов испытаний (например, для медленно растущих и угнетенных микроорганизмов или в случае взаимного подавления роста), поэтому время инкубации должно быть документально обосновано результатами валидации. Такое обоснование может быть принято для отдельных видов быстрорастущих микроорганизмов. В случае высокой концентрации микроорганизмов, приводящей к невозможности подсчета колоний после длительного инкубирования, для получения статистически достоверных результатов рекомендуется увеличивать степень разведения пробы.

#### Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер

143. Для каждого объекта мониторинга в асептическом производстве должны быть установлены уровни предупреждения

(тревоги – alert level) и уровни, требующие принятия мер (действия – action level). Уровни предупреждения и уровни, требующие принятия мер, должны устанавливаться для всех точек отбора проб в зоне асептического производства. Численные значения уровней предупреждения и уровней, требующих принятия мер устанавливаются на основе нормативов (по частицам и микроорганизмам) для класса чистоты помещения (зоны) и с учетом результатов, полученных при квалификации помещений и текущем контроле, используя статистические подходы к их обработке. Для критических производственных зон асептического производства во многих случаях используется одно значение уровня, которое одновременно является и уровнем тревоги и уровнем действия.

144. Возможна корректировка уровней предупреждения и уровней, требующих принятия мер, на основе периодических повторных оценок с использованием результатов моделирования процесса путем фасования питательных сред и соответствующих данных контроля окружающей среды.

145. Получаемые результаты контроля окружающей среды должны своевременно анализироваться. При этом следует проводить оценку влияния окружающей среды на качество продукции. Если результаты контроля окружающей среды асептического производства указывают на превышение установленных уровней, должны быть предприняты соответствующие корректирующие действия.

146. Следует постоянно проводить анализ результатов контроля на выявление и характер тенденций изменения параметров окружающей среды. Выявленные неблагоприятные тенденции изменения параметров могут потребовать проведения расследования причин этого изменения.

## IX. Валидация асептического производства

147. Для успешной валидации асептических процессов критично, чтобы продукция, материалы, компоненты и т. д., обрабатываемые в асептических условиях, а также любое оборудование, емкости или поверхности (например, резервуары, трубопроводы, установки наполнения), которые способны контактировать с простерилизованными продукцией (материалами), были ранее подвергнуты стерилизационной обработке, прошедшей валидацию. При любом процессе асептического наполнения является важным обеспечение целостности контейнера и компонентов укупорки. Для обеспечения стерильности продукции, предназначенной быть стерильной, как стерилизация, так и операции по наполнению и укупориванию в асептических условиях должны быть валидированными. Цель самого эффективного процесса стерилизации может быть не достигнута, если стерильные компоненты продукции (лекарственное средство, контейнер и компоненты укупорки) соединяются вместе в условиях, при которых возможна их контаминация. Аналогичным образом, стерильность продукции нарушается, если элементы продукции не являются стерильными во время их сборки.

148. При выполнении валидации процессов производства в асептических условиях важно учитывать следующие общие аспекты подготовки, проведения и оценки испытаний:

в качестве необходимой предпосылки все испытания необходимо проводить в соответствии с подробными, предварительно разработанными планами (протоколами);

персонал, проводящий валидационные испытания и участвующий

в испытательных прогонах, должен быть соответствующим образом обучен, квалифицирован и компетентен в выполнении предназначенных для него задач;

все данные, полученные во время испытаний, должны быть формальным образом рассмотрены и утверждены путем их сравнительной оценки с предварительно установленными критериями приемлемости;

необходимо иметь пригодные средства измерений, оборудование, инструменты и валидированные методики испытаний;

необходимо иметь соответствующие чистые помещения, системы подготовки воздуха, газов и других производственных сред, программу их текущего контроля и мониторинга;

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

149. Если все вышеперечисленные аспекты контролируются надлежащим образом, асептические процессы можно валидировать методом «фасования питательной среды» («моделирования процесса», «имитации процесса»).

150. Процессы асептического производства необходимо повторно валидировать через установленные интервалы времени. Необходимо иметь всеобъемлющую и полную документацию для того, чтобы, описать и подтвердить процесс валидации в целом.

#### Валидация процесса стерилизующей фильтрации растворов

151. Фильтрация является общим методом стерилизации растворов лекарственных препаратов, производимых в асептических условиях.

Необходимо выполнить аттестацию фильтров стерилизующего уровня, чтобы подтвердить воспроизводимое удаление жизнеспособных микроорганизмов из раствора и способность давать на выходе стерильный раствор. В настоящее время такие фильтры, как правило, имеют номинальный размер пор 0,2 (0,22) мкм или менее. Независимо от фильтра (или комбинации нескольких используемых фильтров), валидация процесса фильтрации должна включать микробиологические испытания для имитации условий наихудшего сценария в производстве, фильтруемый материал и результаты испытаний целостности используемых фильтров. В качестве признанных и наиболее применяемых методов испытаний на целостность фильтра (фильтров) являются методы прямого потока и определение «точки пузырька».

152. Валидационные испытания фильтра должны проводиться, используя наихудшие условия, такие как максимальное время работы фильтра и давление. Для выполнения условия наихудшего сценария при проведении испытания удерживающих свойств мембраны необходимо использовать фильтры, имеющие измеренные значения «точки пузырька» вблизи предельного значения, определенного изготовителем фильтра, и отраженного в спецификации. Такие фильтры обладают наиболее слабыми свойствами по удержанию микроорганизмов и моделируют самые неблагоприятные условия процесса фильтрации тестового раствора реального лекарственного средства с внесенной суспензией тестовых микроорганизмов.

153. В целом к критическим факторам, влияющим на эксплуатационные характеристики фильтров и процесс стерилизующей фильтрации и которые необходимо учитывать при разработке плана валидации обычно относят:

вязкость и поверхностное натяжение фильтруемого раствора;

осмоляльность;

pH;

температуру, совместимость раствора (или компонентов состава) с самим фильтром;

давление при фильтрации;

скорость потока;

максимальное время использования фильтра;

стойкость к механическим нагрузкам и гидравлическим ударам.

154. После завершения валидационных испытаний в лабораторных условиях, включающих моделирование самых неблагоприятных условий фильтрации, и получения удовлетворительных результатов, осуществляется заключительная стадия, во время которой подтверждаются свойства фильтра и фильтрационной системы в целом в производственных условиях. На этой стадии проводится стерилизующая фильтрация трех серий лекарственного препарата при обычных рабочих режимах и обычной, а не специально созданной обсемененности исходного раствора и контролируется стерильность фильтрата.

#### Биологические испытания фильтров.

155. Номинальный размер пор фильтрующего материала не является показателем удерживающей способности фильтра или его стерилизующего уровня. Фильтр может быть квалифицирован как стерилизующий, если он обеспечивает на выходе стерильный фильтрат после фильтрования микробиологической нагрузки в виде клеток *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) в количестве не менее  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup> эффективной площади фильтра. Данные микроорганизмы, будучи правильно выращенными и культивированными, являются

одними из самых мелких бактерий (средний диаметр приблизительно 0,3 мкм), что является очень важным, так как необходимо испытать номинальную пористость фильтра 0,22 мкм и ниже, имитируя самые мелкие бактерии, которые могут присутствовать в продукции. В определенных случаях, при обосновании эквивалентности или предпочтительности по сравнению с *Brevundimonas diminuta*, можно проводить испытания удерживающей способности фильтров, используя изоляты из бионагрузки.

156. Прямая инокуляция тестовой суспензии микроорганизмов в состав лекарственного препарата позволяет оценить эффект действия лекарственного средства на материал фильтра и микроорганизм. Однако прямая инокуляция часто невозможна из-за антимикробной активности фильтруемого раствора. При достаточном обосновании, воздействие компонентов лекарственного средства на целостность фильтра может оцениваться соответствующими альтернативными методами. В этом случае, например, жидкое лекарственное средство фильтруют через стерилизующий фильтр, имитируя самую неблагоприятную комбинацию условий (наихудший сценарий), а затем фильтруют при тех же условиях взвесь тестовой культуры микроорганизмов в растворе, содержащем соответствующим образом модифицированное лекарственное средство (т.е. не содержащее консервантов или других антимикробных компонентов). Любое отклонение от имитации при использовании реальной продукции и условий обработки должно быть обосновано.

157. При разработке плана валидации следует учесть воздействие экстремальных факторов на способность фильтра давать на выходе стерильный фильтрат. Проверка фильтров должна проводиться с использованием условий наихудшего сценария, таких как максимально

возможное давление и время использования фильтра. Не обязательно проводить испытания по валидации стерилизующей фильтрации, включая провокационное микробиологическое испытание, в производственной зоне. Однако лабораторные эксперименты должны максимально точно имитировать условия реального производства.

#### Оценка совместимости фильтра и системы фильтрации с продукцией

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

159. Исходя из установившейся практики, пользователь фильтров должен показать отсутствие посторонних соединений в фильтрате, применяя разнообразные аналитические методы:

измерение содержания общего органического углерода;

Фурье – спектроскопия;

высокоэффективная жидкостная и газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором.

Испытание на экстрагируемые вещества должно проводиться в более жестких условиях по сравнению с рабочим режимом: например путем многократной циркуляции небольшого объема продукции или модельного раствора через фильтр при температуре, близкой к верхнему рабочему пределу. Кроме того, все смачиваемые компоненты как отдельного фильтра, так и всей фильтрационной системы должны быть исследованы на совместимость с обрабатываемым раствором. Оценка совместимости не должна ограничиваться только характеристиками мембран или фильтров. Производственное оборудование должно быть осмотрено на следы коррозии в трубопроводах, клапанах, сварных швах и насосах (если применимо), что является частью изучения совместимости.

#### Подтверждение целостности в эксплуатации.

160. Следует определить свойство фильтра или его корпуса сохранять целостность при стерилизации и прохождении через него газа или жидкости (учитывая изменения давления или потока). Испытание целостности фильтра выполняется после его сборки и стерилизации перед использованием и после его использования, для того чтобы обнаружить любые неплотности или перфорации, которые могли образоваться во время технологического процесса.

161. Во время валидации должно быть установлено количество циклов очистки (стерилизации) фильтров и соответственно количество серий фильтруемой продукции для каждого типа фильтров. В идеальном случае фильтры стерилизующего уровня должны использоваться в производстве только одной серии продукции.

162. При валидации фильтрацию проводят в течение того же периода времени и в тех же условиях, при которых осуществляется

реальная стерилизующая фильтрация. Время, затрачиваемое для фильтрации известного объема раствора и перепад давления, создаваемый на фильтре, должны быть определены во время валидации. Какие-либо значительные отклонения от данных параметров должны быть отмечены и исследованы.

163. После того, как процесс стерилизующей фильтрации успешно валидирован для данного вида продукции, процесса и фильтра, важно удостовериться, что замена идентичными фильтрами (мембранами или картриджами) стерилизующей установки, не повлияет на стерильность продукции.

#### Валидация процесса лиофилизации

164. Составными частями валидации процесса лиофилизации являются имитация процесса, валидация очистки и испытания продукции во время текущего производства.

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

- целостность лиофильной установки (испытания на утечку);
- работу системы контроля температуры;
- распределение температуры в камере лиофильной установки;
- последовательность операций цикла лиофилизации.

166. Во время валидации процедуры лиофилизации исследованию и контролю подлежат следующие элементы процесса:

- перемещение продукции в лиофильную установку и из нее;
- окончательное укупоривание флаконов;
- стерилизация лиофильной установки;
- стерилизация передаточных кассет или поддонов;

дезинфекция передаточных устройств.

167. Во время валидации следует учитывать факторы, приводящие к ситуации наихудшего сценария:

максимальный интервал времени между повторными стерилизациями установки;

максимальный интервал времени между стерилизацией и лиофилизацией;

количество загружаемых поддонов, продолжительность операций загрузки, продолжительность стадии сушки.

168. Проверяются все конфигурации загрузки, которые могут быть реализованы в текущем производстве с учетом конструкционных особенностей камеры лиофильной установки. В частности, проверяется наличие интенсивного контакта с охлаждаемой поверхностью поддона во всех точках для обеспечения равномерного замораживания и, следовательно, образования однородных «кусков льда» в каждом контейнере. Разница температуры охлаждающей и нагревающей среды на входе и выходе из полок должна быть минимальной. Это достигается равномерной загрузкой поддонов и достаточной циркуляцией среды теплоносителя. Низкая температура, которая поддерживается в поддонах на стадии замораживания, должна быть подобрана применительно к физико – химическим свойствам лекарственного препарата. Следует регистрировать электрическое сопротивление для оценки степени кристаллизации или рекристаллизации и использовать данный показатель в качестве переменного параметра управления процессом.

169. Испытания с использованием питательной среды должны имитировать ход технологического процесса и условия окружающей среды, включая: наполнение продукции, предварительное надевание

колпачков (пробок), перемещение к лиофильной установке и загрузку, выгрузку, выдержку в лиофильной установке, процесс вакуумирования, плотное укупоривание пробкой за счет давления противня или полки. Наполнение средами должно имитировать процесс лиофилизации настолько это возможно, за исключением стадии замораживания. Фактического замораживания или «закипания» жидкой питательной среды следует избегать. Во время выполнения регламентной работы по наполнению средами должны быть учтены все ручные манипуляции и вмешательства, включая удаление крышек противней или поддонов в камере при загрузке флаконов и ампул, установку температурных датчиков и разгрузку камеры и пр.

170. Лيوфилизированная продукция должна быть испытана для подтверждения соответствия установленным показателям: стерильность, стабильность, остаточное содержание растворителя, способность к растворению, внешний вид, активность и однородность. Испытания должны выполняться согласно утвержденному плану отбора проб.

#### Параметры контроля и маршрут процесса лиофилизации

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

172. Чтобы показать способность оборудования контролировать и поддерживать процесс лиофилизации (давление, температуру, время) и

обеспечить надежное воспроизведение приемлемого уровня влажности в готовой продукции, следует проводить анализ содержания влаги в готовой продукции и документально оформлять его результаты. Отклонения в поддержании требуемого уровня влажности в готовой продукции могут привести к тому, что готовая продукция будет менее активной и менее стабильной, чем это указано на этикетке.

173. Планировочное решение помещения, относящееся к оборудованию наполнения, лиофилизации и укупоривания, должно быть выполнено так, чтобы перемещение открытой продукции было сведено до минимума.

#### Перемещение в лиофильную установку

174. Валидация перемещения продукции в лиофильную установку и из нее должна включать:

квалификацию помещений и локальных зон с однонаправленным потоком фильтрованного воздуха с использованием как физических, так и микробиологических методов;

аттестацию персонала, вовлеченного в данный процесс, с использованием микробиологических методов;

использование питательной среды при имитации реальных технологических процессов и условий перемещения продукции, исключая операцию лиофилизации.

#### Очистка, дезинфекция и стерилизация лиофильной установки

175. Следует должным образом проводить очистку и дезинфекцию внутренних поверхностей лиофильной установки, включая линии стока

водного конденсата. Процедуры очистки и дезинфекции лиофильной установки должны быть валидированы.

176. Через определенные интервалы времени лиофильная установка должна проходить стерилизацию. Эти интервалы, которые могут зависеть от вида продукции или других факторов, должны быть подтверждены при валидации. Должен быть определен максимально допустимый интервал времени между стерилизацией и началом нового цикла лиофильной сушки.

177. Методы стерилизации лиофильных установок должны быть валидированы. Предпочтительными являются методы стерилизации паром или газом. Валидация стерилизации лиофильной установки должна включать установление однородности температуры стерилизации, определение «холодных пятен», подтверждение воспроизводимости результатов.

178. Физические методы испытаний могут подкрепляться микробиологическими испытаниями с использованием биоиндикаторов. Биоиндикаторы следует размещать в точках возможных воздушных «карманов» или в точках накопления конденсата.

179. Программа мониторинга процесса лиофилизации, включая регулярное испытание по имитации процесса, должна учитывать все валидируемые параметры.

### Валидация процессов стерилизации

180. Процессы стерилизации продукции, упаковочных материалов, оборудования, одежды, вспомогательных принадлежностей (далее – процессы стерилизации) должны разрабатываться с учетом природы стерилизуемых материалов, влияния температуры и продолжительности стерилизации на стабильность продукции (устойчивость материалов).

Основными методами стерилизации являются термическая стерилизация с использованием в качестве стерилизующих агентов пара и сухого жара. Сухожаровая стерилизация используется для стерилизации и депирогенизации компонентов первичной упаковки, термоустойчивых мазей и масел, твердых субстанций и вспомогательных веществ, некоторого оборудования и непористых материалов.

### Разработка цикла стерилизации

181. Существует несколько подходов к разработке циклов стерилизации. Наличие различных подходов обусловлено разной устойчивостью стерилизуемых материалов к термической обработке.

182. Метод многократного уничтожения (избыточной обработки) представляет собой самый простой метод с точки зрения его валидации, но при этом стерилизуемый объект получает избыточное количество тепла, что может повлиять на его физико-химические свойства и стабильность. Противоположным подходом является использование минимально необходимой тепловой обработки, исходя из данных по реальной бионагрузке. Для валидации такого процесса стерилизации требуется гораздо больше времени и усилий. Может также применяться комбинированный метод валидации с использованием бионагрузки (биологического индикатора), сочетающий преимущества двух главных подходов.

183. На процесс термической стерилизации влияют три основных фактора: температура, время и устойчивость микроорганизмов. Для объединения этих важных переменных в систему, которая позволяет оценить способность к тепловому уничтожению микроорганизмов в

конкретном стерилизационном цикле, используются три уникальные величины:

величина  $D$  – время в минутах, необходимое для инаktivации определенного штамма микроорганизмов при заданной температуре на 1 log;

величина  $F$  – эквивалентное время, необходимое для уничтожения специфицированного количества микроорганизмов с заданными характеристиками терморезистентности, при разной температуре обработки;

величина  $z$  – изменение температуры в градусах, необходимое для изменения в 10 раз величины  $D$ .

184. Использование величин  $D$ ,  $F$  и  $z$  позволяет сравнивать эффективность различных стерилизационных циклов, применяется в фармацевтической промышленности и является приемлемым способом подтверждения критериев для демонстрации эффективности процесса стерилизации.

185. Понимание стерилизации как вероятностного процесса гибели микроорганизмов приводит к понятию вероятности выживания микроорганизмов в стерилизуемом объекте – уровню гарантии стерильности. В настоящее время приемлемым считается уровень гарантии стерильности (вероятность контаминации) не более  $10^{-6}$ . Это понятие тесно связано с концепцией валидации. Если известны уровень первоначальной контаминации и устойчивость организмов к условиям стерилизации, можно рассчитать вероятность их выживания при заданных условиях. Задача валидации заключается в тщательной оценке условий стерилизации и использовании известной биологической нагрузки для проверки того, что достигается необходимый уровень гарантии стерильности.

186. Метод избыточной обработки используется, если продукция может выдерживать избыточную тепловую обработку, такую, например, как  $F_0 \geq 12$ , без неблагоприятных последствий. Данный подход основывается на предпосылке, что процесс стерилизации должен быть рассчитан на инактивацию высокой концентрации микроорганизмов, которая не обязательно соответствует бионагрузке перед стерилизацией (т.е. учитывается наихудший сценарий). Данные по реальной бионагрузке и ее резистентности не требуются для определения необходимых величин  $F_0$ . Устанавливаются такие параметры цикла, чтобы гарантировать, что самая холодная точка внутри загрузки получит такое количество тепла, которое обеспечит, по крайней мере, снижение в  $12 \lg$  микроорганизмов, имеющих величину  $D_{121}$  по крайней мере 1 мин (т. е.,  $F_0 \geq 12$ ).

187. Подход вероятности выживания используется главным образом для недостаточно термоустойчивой продукции, в том числе для сохранения ее более продолжительной стабильности. Определение минимальной величины  $F_0$  при использовании подхода вероятности выживания основывается на количестве микроорганизмов (бионагрузке), обнаруженном в данной продукции, и их устойчивости к тепловой обработке.

188. При использовании метода избыточной обработки и метода вероятности выживания необходимо провести изучение распределения и проникания тепла в камере стерилизатора, чтобы определить количество тепла, поступающее к наиболее медленно нагреваемой единице продукции в каждой загрузке. Валидационные испытания должны гарантировать, что эта единица получает минимально необходимую величину  $F_0$ .

## Валидация процессов стерилизации паром.

189. Валидация процессов паровой стерилизации заключается в выполнении всех программ стерилизации со всеми видами материалов (продуктов) с последующим расчетом эквивалентного времени стерилизации (величины  $F_0$ ) для различных участков загрузки и определении стерильности загрузки по заложенным в нее биологическим индикаторам и по микробиологическому анализу самой загрузки.

190. Валидация процесса стерилизации конкретной загрузки определенного вида стерилизуемых объектов является лишь конечной стадией, подтверждающей пригодность разработанного цикла стерилизации, и должна выполняться после выполнения стадий квалификации монтажа, функционирования и эксплуатации стерилизационного оборудования. Перед началом изучения проникания тепла в конкретную стерилизационную загрузку и выполнением испытаний с биологическими пробами необходимо проверить и аттестовать оборудование.

191. Валидация процесса стерилизации в целом включает квалификацию стерилизатора, валидацию режима стерилизации и конфигурации загрузки. Валидация собственно процесса стерилизации выполняется в стандартном эксплуатационном режиме с загрузкой реальным материалом.

192. Изучение распределения тепла выполняется для того, чтобы определить изменения температуры по всей камере, оно должно быть закончено до проведения изучения проникания тепла в загрузку. Эти испытания должны охватывать оценку пустой и загруженной камеры и должны выполняться в соответствии с документированными

процедурами с использованием температурных датчиков. Используемые для измерений температурные датчики должны быть калиброваны до и после каждого прогона. Должны быть определены требования к однородности температуры, основанные на типе стерилизатора и специфических параметрах процесса.

193. Прогонки по изучению распределения тепла в пустой камере, как правило, выполняются во время квалификации функционирования оборудования. Эти прогонки должны быть выполнены, используя максимальное и минимальное время цикла и температуры, специфицированные для оборудования. Испытательные прогонки необходимо повторить, по крайней мере, трижды для каждого предварительно установленного времени и температуры цикла, для того, чтобы идентифицировать картину распределения тепла в камере, определив точки с самым медленным разогревом. Количество используемых температурных датчиков при изучении распределения тепла может варьировать в зависимости от размера стерилизатора, их местоположение должно быть документировано. Данные, полученные из всех прогонов, должны быть сведены в температурный профиль камеры и подтверждать, что по всей камере стерилизатора достигается равномерное распределение тепла.

194. Изучение распределения тепла в загруженной камере стерилизатора проводится для гарантии того, что самая холодная единица внутри предварительно определенной схемы загрузки (включая минимальную и максимальную загрузки) будет постоянно подвергаться достаточному летальному воздействию тепла (минимальная величина  $F_0$ ).

195. Изучение проникания тепла должно проводиться для каждого вида загрузки каждого стерилизационного цикла с использованием

параметров стерилизации, определенных для обычного производственного цикла. Необходимо учесть такие переменные, как размер и конструкция контейнеров, материал, вязкость раствора и объем наполнения (контейнер должен иметь максимальный объем наполнения раствором с тепловыми характеристиками, соответствующими наиболее медленно нагреваемому раствору, стерилизуемому в определенном цикле). Датчики должны размещаться в наиболее медленно нагреваемом участке контейнеров, если это применимо на практике. Большинство из этих контейнеров должны размещаться в наиболее медленно нагреваемом участке при данной схеме загрузки, определенной в ходе изучения распределения тепла. В зависимости от размера контейнера для идентификации его характеристик по прониканию тепла и определения «холодного пятна» может понадобиться проведение предварительного картирования емкостей температурными датчиками, помещенными внутри контейнера с продукцией.

196. После идентификации наиболее медленно нагреваемой единицы загрузки необходимо выполнить, по меньшей мере, три повторных прогона для подтверждения того, что необходимая величина  $F_0$  процесса может быть воспроизводимо достигнута для всей загрузки. Процесс считается пригодным после того, как такое постоянство летального воздействия было соответствующим образом подтверждено.

#### Валидация процесса при непосредственном контакте пара со стерилизуемой загрузкой

197. Процесс стерилизации некоторых материалов (одежды, резиновых пробок, полимерных трубок, съемных элементов оборудования с полостями и отводами) выполняется, как правило, с

использованием насыщенного водяного пара. Критическими факторами являются:

чистота пара, поскольку происходит непосредственный контакт пара со стерилизуемыми поверхностями;

полнота удаления воздуха из загрузки;

герметичность камеры (при использовании стадии вакуумирования);

остаточная влажность простерилизованных материалов.

198. Должны быть установлены основные показатели качества пара, выполняться анализ конденсата чистого пара. Дополнительно оцениваются соответствие характеристик пара насыщенному состоянию с помощью подходящих испытаний.

#### Валидация стерилизации и целостности вентиляционных фильтров

199. Необходимо установить эффективность процесса стерилизации вентиляционного фильтра стерилизатора. Эффективность стерилизации фильтра можно подтвердить посредством инактивации спор *B. Stearothermophilus*, внесенных путем прямой инокуляции на внутреннюю поверхность мембраны фильтра или путем использования индикаторных полосок, прикрепленных к поверхности фильтра.

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

#### Валидация процесса стерилизации с использованием сухого жара.

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

202. Валидация сухожаровой стерилизации должна включать проверку распределения тепла, проникания тепла внутрь загрузки, определение предстерилизационной бионагрузки и содержания эндотоксинов (при депирогенизации), проверку целостности фильтров, провокационные испытания с искусственным внесением эндотоксинов в обрабатываемые объекты.

203. Требования к разработке циклов стерилизации и квалификации сухожаровых стерилизаторов аналогичны требованиям для процессов стерилизации с использованием пара. Дополнительными испытаниями, необходимыми для квалификации сухожаровых шкафов и туннелей, являются проверка целостности HEPA-фильтров, скорости и равномерности циркуляционного потока воздуха, концентрации аэрозольных частиц в камерах.

204. При сухожаровой стерилизации должен достигаться такой же уровень гарантии стерильности ( $10^{-6}$ ), как и для паровой стерилизации. Для процесса депирогенизации должно быть показано, что процесс способен удалять большее количество эндотоксинов, чем их может изначально присутствовать в материалах или продукции. Для валидации процессов депирогенизации вместо биоиндикаторов или изолятов бионагрузки используются стандартные пробы, содержащие известное количество эндотоксинов. Требования к количеству и размещению стандартных проб эндотоксинов аналогичны требованиям к

биоиндикаторам. Обычным критерием эффективности процесса депирогенизации является снижение количества эндотоксинов *E. Coli* на 3 lg, однако допускается валидировать процессы с меньшей степенью инактивации при условии, что выполняется надлежащий контроль и мониторинг содержания эндотоксинов в продукции (материалах).

205. Полученные в валидационных прогонах результаты (температурные профили при изучении распределения и проникания тепла, время разогрева и охлаждения, величина  $F_H$ ) должны оцениваться по воспроизводимости с использованием общепринятых статистических методов. Необходимо подтвердить, что во всех прогонах для самого холодного участка загрузки достигается необходимое время эквивалентной стерилизационной обработки.

#### Испытание целостности контейнера и компонентов укупорки

206. Упаковка, которая допускает проникновение воздуха или микроорганизмов, не является подходящей для стерильного лекарственного препарата. Любая поврежденная или дефектная упаковка должна быть обнаружена и удалена посредством осмотра заключительно герметизированной продукции.

207. Необходимо удостовериться в целостности отдельных конфигураций контейнера и компонентов укупорки путем проведения валидации процесса укупоривания. Контейнеры заполняются стерильной питательной средой и помещаются в резервуар с питательным бульоном, содержащим примерно  $10^6$  КОЕ/мл соответствующего микроорганизма. Затем, после предварительно установленного времени погружения, контейнеры извлекаются из резервуара, дезинфицируются и инкубируются в течение 14 суток.

Наличие роста будет указывать на неудовлетворительную систему укупорки.

208. Испытание на целостность контейнера и компонентов укупорки обычно проводят во время оценки, проводимой перед выдачей разрешения на выпуск продукции. Тем не менее, автоматизированная операция укупоривания наполненных емкостей представляет собой критический фактор асептического производства. Например, для флаконов критической стадией является обжим колпачков, так как эта операция может вызвать разрушение пробок, если усилие обжима не контролируется должным образом.

#### Валидация процесса дезинфекции

209. Необходимо дать оценку пригодности, эффективности и ограничениям в применении дезинфицирующих средств и процедур. Эффективность дезинфицирующих средств и методов дезинфекции должны определяться по их способности к удалению потенциальных контаминантов с поверхностей.

210. Для предупреждения заноса загрязнения, дезинфицирующие средства сами должны быть стерильными, обращаться с ними следует надлежащим образом, хранить в подходящих (например, стерильных) емкостях и использовать не дольше, чем предварительно установленный период времени, указанный в документированной процедуре. Применяющиеся в повседневной практике дезинфицирующие средства должны быть эффективными против нормальной вегетативной микрофлоры, обнаруженной на производственном участке. Многие обычные дезинфицирующие средства неэффективны против спор. Например, 70% изопропиловый спирт неэффективен против спор *Bacillus spp.* Следовательно, научно

обоснованный план применения дезинфицирующих средств должен включать также спороцидальное средство, используемое в соответствии с документированным графиком и в тех случаях, когда результаты контроля окружающей среды свидетельствуют о наличии спорообразующих организмов.

211. Процедуры дезинфекции для обеспечения воспроизводимости должны быть описаны достаточно подробно (приготовление рабочих растворов, последовательность обработки, время экспозиции и пр.). После того, как процедуры разработаны, их адекватность необходимо оценивать, используя программу мониторинга окружающей среды. При появлении необычных результатов микробиологического контроля или необычной устойчивости микроорганизмов нужно провести и документально оформить исследование по обнаружению источника загрязнения. При соответствующих показаниях, связанные с неблагоприятными тенденциями микроорганизмы могут быть исследованы на чувствительность к дезинфицирующим средствам, применяемым в чистом помещении, в котором были выделены эти организмы.

#### Моделирование асептического процесса (фасование питательной среды)

212. Валидация всех процессов в целом, проводимых в асептических условиях, должна заканчиваться испытанием, моделирующим эти процессы, путем фасования (розлива) питательной среды. Процесс фасования питательной среды должен по возможности полностью имитировать все операции с продукцией и компонентами первичной упаковки после их стерилизации. Заполненные питательной средой герметизированные контейнеры затем инкубируются для

обнаружения микробной контаминации. Результаты оцениваются с целью определения вероятности контаминации для каждой данной единицы лекарственного препарата во время выполнения реальных технологических асептических операций. Данные по контролю производственной среды являются составной частью валидации процессов в асептических условиях.

213. Основной план валидации производителя должен гарантировать, что асептические операции оцениваются, как минимум, каждые полгода. Производитель, основываясь на своих индивидуальных обстоятельствах, должен принять заключительное решение, требуется ли в большем объеме и чаще проводить испытания по моделированию асептического процесса, чем рекомендуется в данном руководстве.

214. Первоначальные и последующие испытания по моделированию процесса различаются по объему. Первоначальное моделирование процесса включает не менее трех последовательных удовлетворительных прогонов для каждой смены и должно быть завершено до начала обычного производства. Первоначальные испытания проводятся, например, для новых процессов, нового оборудования, или после критических изменений в процессах, оборудовании или производственной среде (например, значительные изменения в персонале рабочей смены; изменения оборудования, непосредственно контактирующего с продукцией; модификации HVAC – системы).

215. Последующие испытания состоят не менее чем из одного удовлетворительного прогона для каждой смены и выполняются главным образом для периодического контроля асептических условий, но также, например, после менее критических изменений в процессах,

оборудовании или производственной среде, или если производственная линия простаивала более шести месяцев. Последующие испытания должны проводиться для каждой смены и каждой производственной линии, по крайней мере, дважды в год при условии, что не произошло никаких изменений в нормальных производственных процедурах, и не было превышено ни одного предела, требующего принятия мер.

216. При превышении предела, требующего принятия мер, необходимо проведение повторной валидации.

217. Если процесс наполнения реальной продукции продолжается в течение длительного периода времени (24 часа и более), испытание путем моделирования процесса должно выполняться в течение всего стандартного периода наполнения. Для того чтобы предотвратить наполнение слишком большого количества первичных упаковок (контейнеров), обычно считается приемлемым выполнять прогон в течение разумного промежутка времени, если в результате такого допущения не уменьшается достоверность имитации.

218. Необходимо учитывать, что инертные газы препятствуют росту аэробных микроорганизмов. Поэтому для имитации процесса и для снятия вакуума необходимо использовать стерильный фильтрованный воздух вместо инертных газов. Однако в тех случаях, когда при производственном мониторинге или контроле стерильности обнаруживаются анаэробные микроорганизмы, для моделирования процесса может использоваться инертный газ, поскольку он поддерживает рост анаэробных микроорганизмов.

219. Выбор питательной среды осуществляют с учетом лекарственной формы, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности этой питательной среды для стерилизации. Выбранная питательная среда должна стимулировать рост

грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов. При моделировании процесса все действия с питательной средой как можно более точно имитируют действия, выполняемые с реальной продукцией. Полученные результаты интерпретируются для оценки вероятности контаминации единичной первичной упаковки лекарственного препарата во время реальных производственных операций (например, запуск и настройка, добавление стерильных ингредиентов, асептические соединения, фасование, укупорка).

220. При моделировании процесса проводят такой же мониторинг окружающей среды и персонала, как при производстве продукции.

221. Более подробно элементы моделирования асептического процесса рассматриваются в приложении № 2 к настоящему Руководству.

#### Интерпретация результатов испытаний моделирования асептического процесса

222. Производитель должен установить пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер, для моделирования асептического процесса производства серии каждого размера.

223. Полученные в результате испытаний уровни контаминации, превышающие установленные пределы, должны расследоваться. В этом случае понадобится проведение повторных испытаний. Превышение предела предупреждения дважды должно рассматриваться как превышение предела, требующего принятия мер. Производителю следует указать в стандартной процедуре, что необходимо предпринять в таких случаях.

224. Все контаминирующие микроорганизмы, независимо от того были или не были превышены пределы предупреждения или пределы, требующие принятия мер, должны быть идентифицированы, по меньшей мере, до рода, желательно до вида (если осуществимо на практике) для определения возможного источника загрязнения.

225. Если асептические процессы не прошли испытание, для прослеживания точной причины контаминации и оценки ее последствий должны быть проанализированы записи всех отклонений во время испытания по моделированию процесса. При расследовании каждого случая контаминации необходимо оценить влияние на промышленные серии лекарственных препаратов, произведенные на линии с момента последнего успешного фасования питательных сред. Следует определить порядок действий с данными сериями.

226. Рекомендуются следующие критерии для оценки:

а) если наполняли менее 5000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы;

б) если наполняли от 5000 до 10000 единиц:

одна контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторного фасования питательных сред;

две контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования;

в) если наполняли более 10000 единиц:

одна контаминированная единица является основанием для расследования причин;

две контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

227. При любом количестве наполненных первичных упаковок периодические случаи контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения, что должно быть расследовано.

### Испытание на стерильность

228. Испытание на стерильность каждой серии асептически наполняемой продукции может представить полезную информацию по валидационному статусу асептического процесса. Важно сравнить уровень контаминации для лекарственных препаратов, изготавливаемых в асептических условиях, определенный при испытании на стерильность, с уровнем стерильности для лекарственных препаратов, стерилизуемых в первичной упаковке. Если асептически изготавливаемые лекарственные препараты имеют более высокий уровень микробиологического загрязнения, это может указывать на наличие проблем с обеспечением стерильности, не установленных во время валидации. Данная ситуация не является необычной, так как валидация не может учесть все возможные преобразования и комбинации оборудования, персонала и процессов. Типичным примером, когда испытание на стерильность может идентифицировать проблему, является случай с повреждением кольцевой прокладки в асептических сосудах для хранения.

## Х. Процессы асептического производства

### Приготовление растворов

229. Приготовление растворов, как правило, является начальной стадией асептического производства. Растворы содержат активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества,

равномерно диспергированные в растворителе в ионной или молекулярной форме. Раствор, поступающий в критическую зону асептического производства, должен быть стерильным. Стерильный раствор можно получить, например, путем приготовления его из стерильных ингредиентов или, в случае использования нестерильных субстанций и других нестерильных ингредиентов, путем проведения последующей стерилизующей фильтрации. Если стерилизующая фильтрация по ряду причин не возможна, для приготовления растворов следует использовать стерильные субстанции и другие ингредиенты.

230. Процесс приготовления и хранения нерасфасованных растворов следует тщательно контролировать для предотвращения повышения уровня загрязнения микроорганизмами и эндотоксинами. Приготовление растворов должно проводиться во вспомогательных зонах асептического производства, соответствующих классу С, в герметичных резервуарах, особенно если раствор должен храниться некоторое время до фильтрации.

231. Взвешивание сырья выполняют в чистых помещениях. Класс чистоты помещений для взвешивания может варьировать в зависимости от требуемой степени чистоты сырья. Стерильные фармацевтические субстанции взвешивают в предварительно стерилизованных контейнерах и передают на стадию приготовления растворов в асептических условиях в герметично закрытой таре. Окружающая среда для чистой зоны должна соответствовать классу чистоты В. При взвешивании стерильных субстанций одежда персонала должна соответствовать классу чистоты В.

232. При приготовлении раствора растворитель, как правило, должен подаваться в смеситель – реактор заранее. Количество растворителя может определяться путем измерения объема или путем

взвешивания. Твердые компоненты следует добавлять в смеситель, максимально избегая возможного образования пыли (необходимо предусмотреть наличие специальных систем аспирации). Предпочтительно использовать технологию вакуумной загрузки твердых веществ, если свойства текучести вещества и диаметр труб в контейнере позволяют это выполнить.

233. Каждая операция должна быть авторизована (сопровождаться подписью выполнившего ее лица) непосредственно после выполнения. Любые распечатки (весов и другого измерительного оборудования) должны прикладываться к протоколам приготовления растворов. Внесение в смеситель взвешенных компонентов раствора, соблюдение заданных параметров и установленных методов приготовления растворов (например, порядка добавления компонентов, температуры, продолжительности и скорости перемешивания, давления, отбора проб и измеряемых показателей) должно проверяться, контролироваться и подтверждаться подписями двух лиц (принцип «выполнил – проверил»). Любые отклонения от нормы и сбои в работе оборудования должны быть зарегистрированы и рассмотрены.

234. По окончании стадии приготовления растворов необходимо сравнить реальный выход продукции с заданной величиной, указанной в производственной рецептуре. Любые отклонения от допустимого диапазона, а также повторяющиеся сдвиги к верхнему или нижнему пределу следует расследовать, установить их причину, разработать и выполнить корректирующие действия по их устранению.

235. В процедуре по отбору проб необходимо указать точную последовательность действий (например, открывание (закрывание) клапанов, очередность и объем порции раствора для анализируемой пробы), правила обращения с полученной пробой.

236. При отборе проб из емкостей отбрасывание первой порции раствора позволяет промыть застойные зоны в трубопроводах и вентилях и избежать получения ложных результатов анализа.

237. Для транспортирования растворов по трубопроводам следует использовать отфильтрованный через мембранные стерилизующие фильтры сжатый воздух или азот. Рекомендуется избегать применения насосов вследствие возможных проблем с герметичностью и возможного попадания твердых частиц в раствор.

238. Необходимо определить бионагрузку приготовленных растворов перед их стерилизующей фильтрацией. Правила надлежащей производственной практики не устанавливают количественных пределов содержания микроорганизмов в приготовленных растворах. Как правило, в качестве нормативного значения используется величина 10 КОЕ/100 мл раствора (с учетом объема фильтруемого через один фильтр раствора). Для определения биоагрузки должен использоваться фармакопейный метод мембранной фильтрации, с обязательной валидацией полноты нейтрализации антимикробного действия компонентов раствора.

### Фильтрация в технологическом процессе

239. В производстве стерильной продукции методом выбора является стерилизация продукции в герметизированной первичной упаковке. Если такая стерилизация невозможна, то перед наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную первичную упаковку, их следует пропускать через стерильные фильтры с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтры с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такие

фильтры могут задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы.

240. В связи с тем, что при стерилизующей фильтрации существует потенциальный дополнительный риск контаминации продукции по сравнению с другими способами стерилизации непосредственно перед наполнением целесообразно проводить повторную фильтрацию через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту наполнения (фасования).

241. Перед применением и сразу же после использования должна быть проверена целостность стерилизующего фильтра. Использование одного и того же фильтра в течение более одного рабочего дня (смены) должно быть подтверждено валидацией.

242. Сразу после использования следует также подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие промежутки времени.

243. В процедуру по проведению фильтрации должны быть включены технологические требования к:

осмотру деталей (системы);

сборке фильтрационной системы;

очистке, стерилизации или промывке;

периоду времени между очисткой и стерилизацией;

периоду времени между стерилизацией системы и ее использованием;

проведению контрольных испытаний, включая испытания на целостность фильтров;

непрерывному контролю параметров (температуры, перепада давления, скорости фильтрации и др.).

244. При валидации условия процесса фильтрации должны быть определены и подтверждены:

время выдерживания раствора до проведения фильтрации и влияние условий хранения на бионагрузку;

время фильтрации (общее время контакта фильтра с раствором);

максимальное число повторных фильтраций;

скорость фильтрации;

фильтруемый объем растворов;

температура;

перепад давления на фильтре;

245. В протоколе производства серии должны быть указаны бионагрузка до проведения фильтрации и номер партии (серии) фильтра (от изготовителя). В большинстве случаев считается допустимой концентрация микроорганизмов в стерилизуемом растворе 10 КОЕ/100 мл. Если это условие не соблюдается, необходимо использовать предварительную фильтрацию через удерживающий бактерии фильтр, чтобы достичь достаточно низкого уровня бионагрузки.

246. В асептическом производстве рекомендуется вести мониторинг бионагрузки на фильтрационную установку для подтверждения того, что действительная бионагрузка не содержит микроорганизмы, размер и (или) концентрация которых снизит уровень гарантии стерильности. Реальная бионагрузка растворов, подлежащих фильтрации, не должна содержать микроорганизмы меньших размеров и в большей концентрации, чем провокационная нагрузка, применявшаяся при валидации.

247. Интервал времени от окончания фильтрации до начала розлива не должен превышать установленного при валидации максимально допустимого предела.

#### Розлив (наполнение) продукции в асептических условиях

248. Розлив продукции в асептических условиях должен выполняться в критической асептической зоне с локальной защитой от контаминации путем применения изолирующей технологии или устройств, обеспечивающих подачу однонаправленного потока стерильного воздуха, способного эффективно вытеснять загрязнения, попадающие извне или образующиеся внутри зоны розлива. Использование изоляторов в асептическом производстве подробнее рассмотрено в приложении № 1 к настоящему Руководству.

249. Стерильный раствор после фильтрации может собираться в герметичные емкости, расположенные в помещении наполнения и присоединенные к оборудованию розлива, или подаваться непосредственно к дозирующим устройствам.

250. Все компоненты, контактирующие с продукцией, должны быть предварительно вымыты и стерилизованы перед их передачей в помещение розлива. Для стеклянных контейнеров (флаконов, ампул) предпочтительным методом является автоматическая машинная мойка с последующим прохождением через депирогенизационный туннель. Резиновые пробки и алюминиевые колпачки следует подвергать валидированным циклам мойки в барабанных моечных машинах и стерилизации в проходных паровых стерилизаторах с использованием стадий импульсного вакуумирования и высушивания. Газы, контактирующие с продукцией, применяемые, например, для барботирования, насаивания или передавливания, должны

стерилизоваться путем прохождения через гидрофобные мембранные фильтры с номинальным размером пор от 0,2 до 0,22 мкм.

251. Все находящиеся в помещении розлива (наполнения) растворы и компоненты первичной упаковки должны храниться в герметичных контейнерах. Вскрытие контейнеров следует проводить под защитой однонаправленного потока стерильного воздуха.

252. До начала розлива (наполнения) необходимо проверить перепад давления между помещением розлива (класс В) и смежными помещениями (классы С и D).

253. Сборка стерильных компонентов оборудования розлива и соединение трубопроводов должно выполняться с соблюдением правил асептики под защитой однонаправленного потока стерильного воздуха.

254. В начале процесса необходимо задать и отрегулировать скорость розлива, отцентрировать положение дозирующих игл и глубину их погружения в контейнер.

255. Во время розлива следует избегать избыточного пенообразования, так как это может привести к загрязнению верхней части ампул и (или) флаконов продукцией, попаданию раствора под пробки с последующей кристаллизацией или обугливанием стенок ампул во время их запаивания.

256. Следует регулярно контролировать скорость однонаправленного потока воздуха в ламинаре. Во время производства каждой серии продукции при работающем конвейере и оборудовании розлива (наполнения) должна мониториться концентрация аэрозольных частиц в критической асептической зоне (класс А).

257. Содержание микроорганизмов в воздухе, на критических поверхностях оборудования, руках и одежде персонала необходимо проверять до начала производства и сразу после окончания смены.

## Лиофилизация

258. Процесс лиофилизации применяется для удаления растворителей из водных и неводных растворов для обеспечения большей стабильности продукции. Контейнеры с подлежащей лиофилизации продукцией во время процесса сушки остаются открытыми. В связи с этим продукция должна быть защищена от загрязнения во время перемещения из зоны розлива в лиофильную установку, нахождения внутри морозильной камеры (сублиматора) и в конце процесса сушки до укупоривания.

259. Процесс лиофилизации должен быть разработан применительно к определенной продукции и размеру серии, включая маршрут процесса, порядок загрузки (разгрузки) лиофилизатора и схему загрузки камеры.

260. Критическими параметрами процесса являются:  
диапазоны температуры и давления;  
скорость замораживания;  
время выдерживания при заданной температуре и заданном давлении.

261. Если требуется предварительное кондиционирование продукции, это должно быть определено и документально оформлено как составная часть процесса лиофилизации.

262. Для определения максимального периода выдерживания (ожидания) необходимо исследовать следующие стадии процесса лиофилизации:

время между началом розлива и началом цикла лиофилизации;  
время между окончанием цикла и началом выгрузки (для случаев, когда не предусмотрено плотное укупоривание контейнеров до

открывания камеры лиофильной установки);

время между стерилизацией лиофилизатора и началом цикла;

время между стерилизацией и использованием вспомогательных средств (таких как поддоны, мешки, пинцеты и др.).

263. Перемещение к лиофилизатору и загрузка наполненной продукции, приспособлений и других предметов в камеру должны осуществляться в критической производственной зоне. Это может быть обеспечено путем использования:

закрытых или полузакрытых передаточных кассет;

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

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

Предпочтительными являются автоматические или механические системы передачи.

264. Процесс лиофилизации и период времени между завершением цикла и выгрузкой продукции после лиофилизации должны быть сокращены, насколько это возможно.

265. Сброс вакуума в лиофильной установке должен проводиться стерильным агентом (воздух, азот или другой пригодный газ, соответствующий фармакопейным требованиям), прошедшим фильтрацию через мембранные фильтры стерилизующего уровня.

266. Перемещение открытых контейнеров с лиофилизированной продукцией к оборудованию для их укупоривания должно производиться в критической зоне. Если укупоривание флаконов выполняется внутри лиофильной установки, то перемещение может проводиться в менее критической зоне.

267. В течение всего процесса параметры должны контролироваться, поддерживаться в заданных пределах и регистрироваться.

268. Во время перемещения продукции и ее лиофилизации следует выполнять мониторинг загрязнения окружающей среды аэрозольными частицами и микроорганизмами.

269. Принадлежности, используемые для перемещения, загрузки и выгрузки продукции, должны быть дезинфицированы и (или) стерилизованы. Процедуры дезинфекции и (или) стерилизации этих принадлежностей должны быть валидированы.

270. Необходимо проводить очистку, дезинфекцию и стерилизацию внутренних поверхностей лиофильной установки, включая линии стока водного конденсата.

271. Если применяется ручная очистка, следует разработать подробные процедуры очистки, которые необходимо валидировать, используя условия наихудшего сценария, с учетом опыта текущей работы и очистки оборудования. Процесс ручной очистки должен предотвращать загрязнение продукции химическими веществами и частицами во время лиофилизации и удалять любые остатки, которые могут создать барьер между стерилизующим агентом и поверхностью оборудования.

272. С точки зрения постоянства, надежности и безопасности предпочтительным является автоматический процесс очистки.

273. Лиофилизатор необходимо стерилизовать перед каждой загрузкой или, при определенных обстоятельствах, перед определенным количеством загрузок одного вида продукции, обрабатываемой в оборудовании по принципу кампаний. Количество загрузок в кампании должно быть точно определено и валидировано.

274. Должен быть определен максимально допустимый интервал времени между стерилизацией и началом цикла лиофильной сушки.

275. Методы стерилизации лиофильных установок должны быть валидированы. Предпочтительными являются методы стерилизации паром или газом. Необходимо обеспечить защиту лиофилизатора от контаминации после его стерилизации, эффективность такой защиты должна быть подтверждена во время валидации.

276. Если применяется автоматическая система плотного укупоривания флаконов, следует стерилизовать шток механизма укупоривания, выдвигаемый в камеру.

#### Технология формования – фасования – герметизации

277. Технология формования – фасования – герметизации (BFS) – автоматизированный процесс, в котором емкости формируются (выдуваются), заполняются и герметизируются в непрерывном цикле. Эта производственная технология не требует предварительной обработки контейнеров и компонентов укупорки, уменьшает вмешательство в процесс персонала и часто используется для наполнения и упаковывания офтальмологических и реже инъекционных лекарственных средств.

278. Работу большинства BFS – машин можно разбить на следующие стадии:

нагрев пластичных полимерных гранул;

выдавливание расплава в форме заготовки (в форме трубки из горячего полимера);

отрезание трубки высокотемпературным ножом;

перемещение заготовки в узел выдувания-наполнения (оправка);

раздувание заготовки до стенок формы;

наполнение сформованного контейнера жидкой продукцией;  
удаление оправки;  
запаивание контейнера.

279. При использовании подобного оборудования в асептическом производстве должны быть приняты во внимание следующие аспекты. В большинстве машин для формования – фасования – герметизации имеется три критические зоны: формование емкостей, перенос емкостей и зона их наполнения. Открытая емкость в BFS – машине в обычном смысле эквивалентна открытому контейнеру на линии. В большинстве установок только зона наполнения защищена ламинарным потоком воздуха, соответствующего зоне типа А.

280. Для реализации преимуществ технологии формования – фасования – герметизации (BFS) необходимо наличие соответствующим образом функционирующего процесса. Особое внимание следует уделить квалификации оборудования и практических навыков персонала. Стерилизация оборудования, наполнение средой, стерилизация полимера, удаление эндотоксинов, совместимость полимера с продукцией, целостность и герметичность, изменчивость массы единиц продукции – только некоторые критические элементы, которые должны охватываться исследованиями по валидации и квалификации.

281. Соответствующие данные должны гарантировать, что продукция, изготовленная по технологии формования – фасования – герметизации, является стерильной и апирогенной. В целом это может достигаться путем валидации условий процесса экструзии (температуры и времени), при которых разрушается эндотоксиновая нагрузка наихудшего сценария в полимерном материале. Выбор полимерного материала должен основываться на требованиях фармакопеи.

Поставщики полимерного гранулята должны быть аттестованы.

282. Оборудование для технологии формования – фасования – герметизации и окружающие его барьеры должны быть спроектированы таким образом, чтобы предотвратить возможность контаминации извне. Необходимо использовать валидированный цикл стерилизации паром на месте для стерилизации оборудования конвейера, по которому движется продукция. Кроме того, любая поверхность, которая может быть потенциальным источником загрязнения стерильной продукции должна быть стерильной.

283. При проектировании оборудования необходимо принимать меры, направленные на снижение загрязненности частицами. В противоположность к нефармацевтическому использованию машин для технологии формования – фасования – герметизации контроль качества воздуха является критическим для производства стерильных лекарственных препаратов. Частицы, генерируемые во время экструзии, разрезания и процессов запайки, способны быть потенциальными переносчиками микроорганизмов в открытые контейнеры до их запаивания.

284. Температурные датчики необходимо размещать в частях трубопроводов установки стерилизации в местах, подверженных блокировке (паровые дроссели и пластины входа), и в местах, где может накапливаться конденсат.

285. Дефекты в контейнерах и компонентах укупорки могут быть главной проблемой в контроле операций по формованию – фасованию – герметизации. Необходимо, чтобы эти операции были спроектированы и настроены так, чтобы производить проверенные на герметичность упакованные единицы продукции. В качестве последней меры применимо исследование каждого наполненного контейнера в серии,

при этом должен использоваться надежный и чувствительный метод обнаружения дефектных негерметичных упаковок.

286. Некоторые методики испытаний по обнаружению утечки имеют существенные ограничения, например, ручное испытание с созданием избыточного давления может быть недостаточно чувствительным, испытание с погружением в раствор красителя не всегда позволяет обнаружить утечки по швам, особенно по швам расположенным в основании контейнера (в случае использования вакуума после автоклавирования). Следовательно, требуется тщательное изучение нормы отбраковки негерметичных упаковок. Если в ходе испытания по «имитации процесса» уровень утечек значительно выше, чем обычное количество брака при производстве, это может указывать на более высокий уровень наблюдения при «имитации процесса».

#### Обслуживание и испытания оборудования

287. Целостность критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров следует подтверждать непосредственно после наполнения продукцией. Если целостность оказалась нарушенной, следует выполнить оценку риска для качества серии продукции. На практике вентиляционные фильтры утрачивают целостность более часто, чем фильтры для продукции, так как обычно они более чувствительны к перепадам давления во время паровой стерилизации.

288. Для асептических емкостей, предназначенных для хранения и наполнения, должно обеспечиваться регулярное профилактическое обслуживание, в том числе включающее проверку уплотнений, кольцевых прокладок и смотровых стекол емкостей.

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

Асептическое производство лекарственных препаратов  
для клеточной терапии и лекарственных препаратов,  
полученных из клеток

290. Лекарственные препараты для клеточной терапии и некоторые продукты, получаемые из клеток (например, лизаты, полуочищенные экстракты) представляют собой группу продуктов, которые не могут быть стерилизованы с помощью фильтрации и, следовательно, подвергаются асептическим манипуляциям в течение всего производственного процесса.

291. В процессе производства таких продуктов преимущественно должны использоваться закрытые системы (изоляторы).

292. Для клеток, применяемых для клеточной терапии, часто требуются короткие сроки обработки на каждой стадии производства, в частности, между выращиванием и сбором, получением конечной продукции и ее выпуском. Эти лекарственные препараты зачастую выпускаются с производства и вводятся пациентам, до того как будут известны окончательные результаты испытания на стерильность.

293. В ситуациях, когда результаты заключительного испытания на стерильность не доступны до момента использования продукции, должны быть установлены дополнительные меры контроля и испытания. Например, могут выполняться дополнительные испытания на стерильность на промежуточных стадиях производства, в частности, после последней манипуляции с продукцией до сбора. Следует

выполнить другие испытания, которые могут свидетельствовать о наличии микробного загрязнения, такие как микроскопическое исследование, окрашивание по Граму (или другими красителями), а также испытание на эндотоксины.

294. Результаты испытаний должны соответствовать критериям приемлемости перед выпуском продукции.

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

### Очистка на месте (CIP)

295. Критические поверхности не должны содержать остатки веществ из-за высокого риска для безопасности пациентов. Остатки веществ могут относиться к предыдущей продукции или продуктам ее разложения, а также моющим средствам.

296. При разработке процесса очистки на месте должны быть обоснованы параметры процесса очистки и допустимые пределы содержания остатков загрязнений. Критерии чистоты определяются в частности природой продукции, обрабатываемой ранее в очищаемом оборудовании, с учетом ее активности, токсичности, биологической совместимости, канцерогенности, мутагенности, способности к сенситизации тканей. Метод очистки определяют с учетом особенностей конструкции очищаемого оборудования и физико-химических свойств остатков удаляемых веществ. Если удаление остатков продукции с достаточной эффективностью невозможно, следует использовать специально выделенное оборудование.

297. Параметры процесса должны быть адекватными для обеспечения очистки оборудования до предварительно установленного приемлемого уровня чистоты. Следует определить по мере

необходимости следующие параметры:

тип, концентрацию и температуру моющих средств (средства);

скорость потока и давление;

время заправки системы, выполнения процесса очистки на месте, инактивации (промывания) и дренирования (высушивания) поверхностей, вступающих в контакт с продукцией;

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

скорость и время работы мешалки;

объем моющего раствора и воды для ополаскивания.

298. Необходимо определить и документально оформить выбор наихудшего сценария для очистки при производстве на одном и том же оборудовании многих видов продукции. Выбор наихудшего сценария проводится путем определения наиболее трудноудаляемого, а также наиболее токсичного вещества для данной производственной линии.

299. Должны быть установлены и документально оформлены средства контроля и управления параметрами процесса.

300. Метод (методы) отбора проб обосновывают с учетом конструктивных особенностей оборудования, а также с учетом физических и химических свойств продукции. Как правило, применяется комбинация визуального осмотра, метода смывов и анализа промывных растворов.

301. Аналитические методики испытаний, включая степень извлечения анализируемого вещества, должны быть валидированы.

302. Критерии приемлемости для эффективности процесса очистки должны основываться на расчетах теоретического переноса анализируемого вещества в последующую продукцию. При расчете переноса следует учитывать возможное распределение остатков

веществ во всем объеме промывного раствора или только в первоначальном объеме (эффект первого прохождения). Критерии приемлемости могут основываться также на данных по токсичности, пределе обнаружения и возможности процесса очистки на месте.

303. Следует выполнять текущий мониторинг и контроль каждого процесса очистки на месте. Зарегистрированные данные должны продемонстрировать, что процесс очистки на месте постоянно выполняется в рамках установленных параметров и обеспечивает предварительно установленный уровень очистки технологического оборудования на месте.

304. Записи по процессу очистки на месте должны включать:

дату выполнения процесса;

название процесса и номер серии, которая обрабатывалась перед очисткой на месте;

сведения об операторе (операторах);

параметры процесса очистки на месте и их подтверждение.

305. Записи могут включать распечатки времени контакта, температуры, давления, измеренного в предварительно определенных участках, сигналы тревоги или другие параметры, которые влияют на эффективность очистки, такие как определение наличия и концентрации моющего средства. Записи по процессу очистки на месте учитываются при принятии решения о допуске оборудования к производству следующей серии продукции.

#### Валидация процесса очистки на месте

306. Валидация процесса SIP включает в себя проведение квалификации оборудования, применяемого в процессе и валидацию собственно процедуры очистки. Результаты квалификации проекта

(DQ), монтажа (IQ), функционирования (OQ) оборудования системы СІР должны подтвердить пригодность и способность выполнять специфицированный процесс СІР в рамках установленных параметров. Данные, полученные во время выполнения стадий ІQ и OQ, должны быть утверждены до начала квалификации эксплуатации (PQ) и валидации процесса.

307. Как правило, для процесса СІР стадия квалификации эксплуатации (PQ) и валидация процесса проводятся совместно. Следует провести несколько последовательных успешных прогонов (по меньшей мере, три) для демонстрации воспроизводимости и эффективности процесса очистки.

308. Критерии приемлемости результатов валидации процесса СІР должны устанавливаться на основе оценки степени чистоты и способности к удалению остатков моющих средств (средства). При необходимости в валидацию процесса СІР включают проверку способности процесса СІР удалять микробиологические загрязнения, используя методы смывов с поверхности или анализ промывных растворов. Валидация должна представить доказательство того, что текущая очистка на месте и последующее хранение оборудования предотвращают размножение микроорганизмов.

309. Для продукции, в спецификацию которой включены пределы содержания эндотоксинов, необходимо оценить уровень содержания эндотоксинов в оборудовании во время валидации процесса СІР.

310. Изменения оборудования, моющих средств, параметров процесса или продукции, обрабатываемой на очищаемом оборудовании должны оцениваться по потенциальному воздействию на эффективность процесса СІР и необходимости повторной квалификации.

## Стерилизация на месте (SIP)

311. Оборудование больших размеров, как правило, стерилизуется на месте (in situ): резервуары, танки, линия наполнения, передаточные линии, системы фильтрации или системы подготовки воды для инъекций. В процессах SIP стерилизация выполняется путем прямого контакта поверхностей с паром или другими агентами (газами или жидкими веществами). Несмотря на то, что способом SIP вся производственная система может стерилизоваться как единое целое, для упрощения выполнения процедур стерилизации предпочтительно ее разделить на несколько частей. Если стерилизации подвергается крупная система, с разделением ее на несколько частей, эти части должны перекрываться для обеспечения того, что все компоненты системы были адекватно и эффективно простерилизованы. Может потребоваться сложная последовательность открывания и закрывания клапанов в трубопроводах системы. При ручном управлении процессом следует установить подробное описание последовательного выполнения отдельных действий в документированной процедуре. Если управление осуществляется автоматически, систему автоматического управления необходимо валидировать.

312. Должны быть предусмотрены средства, гарантирующие, что сбой функции управления системой SIP не приведет к ошибке в записи параметров процесса для предотвращения ошибочного принятия решения об эффективности выполненного процесса стерилизации.

313. Используемый стерилизующий агент должен быть совместим с обрабатываемым оборудованием и способен обеспечивать заявленный уровень гарантии стерильности при утвержденных параметрах стерилизации. Необходимо иметь данные, показывающие способность

стерилизующего агента оказывать летальное действие на микроорганизмы. Должна быть разработана и документально оформлена спецификация на стерилизующий агент, которая включает требования к его чистоте.

314. Необходимо иметь паспорт безопасности вещества (MSDS) или аналогичную ему информацию по безопасности стерилизующего агента (данный паспорт и информация не требуются для пара как стерилизующего агента).

315. Должны быть определены и документально оформлены параметры процесса:

концентрация стерилизующего агента;

влажность, температура, давление;

время выдержки в условиях стерилизации;

поддержание условий стерилизации (например, постоянное замещение инактивированного стерилизующего агента, испытание целостности вентиляционных фильтров, положительное давление);

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

316. Должны быть определены и документально оформлены средства контроля и управления переменными величинами процесса.

317. Необходимо определить наиболее трудные для стерилизации участки оборудования. Следует показать, что в этих участках стерилизация является достаточно эффективной для соответствия предварительно установленному уровню.

318. После стерилизации оборудование должно поддерживаться в стерильном состоянии путем сохранения целостности стерилизуемой

системы. Период времени выдержки стерилизованного оборудования до его использования в производстве должен быть валидирован.

319. Для каждой стадии разработки, валидации, текущего мониторинга и управления процессом SIP необходимо разработать и применять на практике документированные процедуры. Следует сохранять соответствующие записи.

320. Изменения в оборудовании, стерилизующем агенте, параметрах процесса или продукции, обрабатываемой на стерилизуемом оборудовании должны оцениваться по потенциальному воздействию на эффективность процесса SIP и необходимости повторной валидации.

321. Требования к стерилизации паром на месте приведены в приложении № 3 к настоящему руководству.

#### Валидация стерилизации на месте (SIP)

322. Результаты квалификации проекта (DQ), монтажа (IQ), функционирования (OQ) оборудования системы должны подтвердить пригодность и способность системы выполнять специфицированный процесс SIP в рамках установленных параметров. Данные, полученные во время выполнения стадий квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ), должны быть утверждены до начала квалификации эксплуатации (PQ).

323. Первоочередные функции, которые необходимо подтвердить во время квалификации оборудования, используемого в SIP, включают следующее:

наработку стерилизующего агента, если применимо;

подачу стерилизующего агента в стерилизуемое оборудование контролируемым и безопасным способом;

распределение стерилизующего агента внутри стерилизуемого оборудования;

поддержание условий для эффективной стерилизации оборудования;

контроль условий стерилизации в определенных участках оборудования;

безопасное удаление стерилизующего агента;

поддержание стерильного состояния оборудования.

324. На стадии PQ проводят серию последовательных успешных прогонов (по меньшей мере, трех) процесса SIP для демонстрации воспроизводимости и эффективности процесса стерилизации. Следует продемонстрировать, что летальность стерилизующего агента по отношению к устойчивым тестовым микроорганизмам достаточна для достижения уровня гарантии стерильности –  $10^{-6}$ . Выбор тестовых микроорганизмов должен основываться на характеристиках цикла и соображениях наихудшего сценария. Обоснование выбора микроорганизмов должно быть оформлено документально.

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

### к Руководству по асептическим процессам в производстве

#### Изоляторы в асептическом производстве

Использование изоляторов в асептическом производстве позволяет отделить внешнюю среду чистых помещений от асептической производственной линии и свести к минимуму воздействие на внешнюю среду чистых помещений персонала. Основные параметры заказываемого оборудования следует составить до проектирования изолятора, с учетом природы лекарственного препарата и особенностей процесса его обработки. Необходимо определить такие условия процесса, при которых применение изолятора и вспомогательного оборудования обеспечит надежность и безопасность производства продукции. Должна быть выполнена оценка риска для определения возможных контрольных точек процесса и факторов, связанных с оборудованием, которые могут неблагоприятно воздействовать на изолирующую систему или качество продукции. Изоляторы, интерфейсы с оператором и вспомогательное оборудование должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечить необходимый доступ ко всем рабочим зонам без нарушения качества продукции, безопасности и комфорта оператора, или целостности изолятора.

Хорошо спроектированный изолятор с положительным давлением, с соответствующими процедурами технического обслуживания, мониторинга и контроля обеспечивает ощутимые преимущества по сравнению с традиционным асептическим производством.

При использовании изоляторов необходима разработка процедур, связанных с особенностями их эксплуатации. Обслуживание систем

изоляторов существенно отличается от традиционных, неизолированных асептических производственных линий. Несмотря на то, что ни один изолятор не обеспечит абсолютную герметичность, в хорошо спроектированном оборудовании может быть достигнута очень высокая целостность изолятора и достаточная степень герметичности.

### Помещения

Чистота воздуха в помещении окружающем изолятор должна основываться на конструкции изолятора (например, передаточных устройств), а также исходя из его назначения, включая вид и количество выполняемых операций по передаче материалов. Окружающая среда для систем изоляторов, как правило, должна соответствовать типу чистой зоны D. Для помещений, являющихся окружающей средой для изоляторов с отрицательным перепадом давления, устанавливаются специальные требования.

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

### Основные типы изоляторов

Чаще всего используют закрытые и открытые изоляторы. Закрытые изоляторы эксплуатируют с целью исключения контаминации извне из воздуха или других источников. Воздух из помещения, прежде чем поступить в изолятор, должен пройти фильтрацию через высокоэффективный фильтр (HEPA-фильтр). Все материалы, используемые в изоляторе, должны пройти деконтаминацию или стерилизацию. Оператор находится снаружи изолятора и работает без прямого контакта с материалом, размещенным внутри изолятора.

Закрытые изоляторы должны оставаться закрытыми во время поступления и выхода материалов во время работы.

Открытые изоляторы похожи на закрытые за исключением того, что допускается непрерывная или периодическая передача материалов в изолятор и из него во время выполнения производственных операций.

Проектные требования должны включать меры по защите целостности внутреннего пространства изолятора. Передаточные устройства должны быть защищены однонаправленным потоком воздуха и (или) путем поддержания избыточного давления.

### Материалы конструкции

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

Конструкция всех присоединений вспомогательных систем к изолятору должна предотвращать контаминацию во время соединения

и использования. Для всех жидкостей и сжатых газов должны применяться стерилизующие фильтры. Целостность фильтров необходимо постоянно проверять и вовремя их заменять. Вакуумные системы, при их наличии, должны быть оборудованы устройствами, предотвращающими обратное движение воздуха. Все порты доступа вспомогательных систем необходимо проверять на отсутствие утечек и обратного потока.

### Система подготовки воздуха

Скорость (кратность) воздухообмена должна быть приемлемой для конкретного применения. Она должна быть достаточной для такой вентиляции изолятора, которая позволяет избежать накопления частиц, других загрязнений и осуществлять отвод тепла.

В изоляторах асептического производства, как правило, используют однонаправленный поток очищенного (стерильного) воздуха. Следует продемонстрировать, что картина воздушных потоков способствует поддержанию чистоты воздушной внутренней среды изолятора.

Чистота воздуха должна соответствовать предварительно составленным спецификациям требований пользователя. Воздух должен, как минимум, фильтроваться через высокоэффективные фильтры. Обычно критическая производственная зона классифицируется как класс А по частицам, размер которых равен или больше 0,5 мкм, в оснащем и эксплуатируемом состоянии. Воздушные фильтры необходимо периодически обслуживать и заменять.

Система обработки воздуха должна поддерживать необходимые условия окружающей среды внутри изолятора. Необходимо

контролировать температуру и влажность на соответствие диапазонам, пригодным для конкретных процессов, в которых используется изолятор. Эти диапазоны могут быть различными в зависимости от стадии использования (например, работа, биологическая деkontаминация и т.д.).

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

### Перепад давления

Большинство изоляторов эксплуатируются при повышенном давлении. Положительный перепад давления между внутренним пространством изолятора и окружающей средой, как правило, находится в диапазоне от 17,5 до 50,0 Па и должен быть подтвержден при квалификации изолятора. Перепад давления следует определять как в оснащем, так и в эксплуатируемом состояниях. Если эффективность изолятора зависит от перепада давления, то необходимо обеспечивать контроль перепада давления, по крайней мере, во время работы и биологической деkontаминации и предусмотреть аварийную сигнализацию. Подача сигнала тревоги или другие предупреждающие устройства должны извещать оператора о выходе перепада давления за допустимые пределы.

Отрицательный перепад давления обычно используется для обработки в изоляторах опасных материалов.

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

Область контакта с оператором:  
устройства доступа и передаточные устройства

Для управления процессами, работой с продукцией или инструментами внутри изолятора используют устройства доступа. Работы могут проводиться вручную или с помощью автоматических устройств. Устройства для ручного управления состоят:

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

Могут использоваться дистанционные манипуляторы.

Узлы «перчатки – рукава»

Узлы «перчатки – рукава» должны быть сконструированы таким образом, чтобы обеспечивать гибкость и свободное движение оператора во время работы и быть устойчивыми к разрывам и проколам. Материалы узлов «перчатки – рукава» должны быть совместимыми со средствами для очистки и деконтаминации. Узлы «перчатки – рукава» изолятора следует регулярно (в зависимости от частоты использования) проверять на целостность.

Чтобы свести к минимуму возникновение разрывов и дыр, приводящих к контаминации изолирующей системы, и по гигиеническим причинам оператор может использовать двойные перчатки. Двойные перчатки включают дополнительные перчатки, используемые оператором для ношения, и расположенные под перчатками изолятора.

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

### Костюм (полукостюм)

Конструкция костюма (полукостюма) должна обеспечивать комфорт, гибкость и свободное движение оператора во время работы. Костюм (полукостюм) должен быть устойчивым к разрывам и проколам и совместим со средствами для очистки и деkontаминации. Костюм (полукостюм), включая перчатки, следует регулярно (в зависимости от частоты использования) проверять на целостность.

Костюмы (полукостюмы) следует регулярно очищать внешнюю поверхность, вступающую в контакт с воздухом внутри изолятора и внутреннюю поверхность (исходя из гигиенических требований).

### Передаточные устройства (системы)

На целостность обеззараженного изолятора может повлиять конструкция передаточного устройства, поскольку во время производства серии осуществляется многократная передача материалов. Правильно подобранное передаточное устройство должно предотвращать риск попадания любого загрязнения во внутреннее пространство.

В случае риска для продукции и процесса передача материалов должна осуществляться под защитой локального однонаправленного потока воздуха, профильтрованного через высокоэффективные фильтры.

Передаточные устройства не должны ухудшать характеристики изолятора. Изоляторы с передачными устройствами типа «мышьяная щель» или подобными для снижения риска попадания загрязнений следует поддерживать под достаточным избыточным давлением.

Рекомендуется, чтобы передачное устройство имело блокировку, исключающую доступ в изолятор при отключении электроэнергии

Если требуется, необходимо обеспечить наличие портов доступа для использования контрольного оборудования во время эксплуатации изолятора, без помещения такого оборудования внутри изолятора целиком. Количество таких портов должно быть минимальным.

Передачные устройства должны обеспечивать свободное присоединение (стыковку) переносного или мобильного оборудования к изолятору без нарушения чистоты внутренней среды изолятора. Передачные устройства следует дезинфицировать (очищать) до начала процесса передачи материалов. Операторы должны перемещать материалы, соблюдая асептическую технику, чтобы избежать возможной контаминации и повреждения устройства. Необходимое для работы внутри изолятора переносное и мобильное оборудование должно иметь конструкцию, совместимую с требованиями процедур очистки и (или) стерилизации.

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

Обслуживание и калибровка

Применение устройств доступа (перчаток, костюмов) и передаточных устройств связано с повышенным риском контаминации внутренней среды изолятора, поэтому они должны исследоваться на регулярной основе. Внутреннюю поверхность встроенных перчаток следует регулярно обрабатывать.

Воздушные фильтры должны быть проверены после установки и впоследствии периодически. Испытания фильтров должны включать проверку целостности и скорости потока воздуха.

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

### Обучение персонала

Следует разработать, утвердить, документально оформить и применять специальную программу обучения персонала. Обучение должно включать:

- надлежащее использование перчаток и костюмов;
- деконтаминацию перчаток, костюмов и самой изолирующей системы;
- испытание целостности перчаток, костюмов и самой системы;
- передачу материалов в изолятор и из изолятора;
- работу оборудования, действия, связанные с мониторингом, и процедуры обслуживания;
- аспекты безопасности используемых средств для деконтаминации и вопросы эргономики;
- физико-химические свойства средств для очистки и

деконтаминации и применяемые методы при хранении этих средств и обращении с ними;

использование генератора;

относящиеся к процессу процедуры.

### Очистка и деконтаминация от биологических загрязнений

Внутренние поверхности изолятора и передаточные устройства необходимо очищать и подвергать деконтаминации от биологических загрязнений с установленной периодичностью. Процессы очистки и деконтаминации поверхностей должны быть точно определены и валидированы с целью достижения известного, подсчитываемого, воспроизводимого снижения количества остатков загрязнений в участках, определенных как наихудший сценарий. Автоматизированная процедура очистки на месте (CIP) является предпочтительной по сравнению с ручными методами по причине большей надежности и безопасности.

Средство для очистки должно быть совместимым со всеми материалами (включая перчатки, прокладки, внутренние поверхности и т. д.), используемыми в изолирующей системе. Остатки моющего средства необходимо удалять до приемлемого уровня до начала процедуры деконтаминации от биологических загрязнений.

Выбранное средство для деконтаминации от биологических загрязнений должно быть совместимо с материалами изолятора, средством для очистки, назначением процесса, объемом и конфигурацией загрузки, биологическим загрязнением внутренней среды изолятора. Наиболее распространенным средством для деконтаминации от биологических загрязнений является пероксид водорода в парообразной фазе. Другими примерами могут быть

надуксусная кислота, диоксид хлора и озон. Необходимо оценить средство для деконтаминации с точки зрения безопасности для персонала. Паспорта безопасности веществ должны быть доступны для персонала.

Средство для деконтаминации обычно подается в изолятор с использованием генератора (например, жидкий пероксид водорода переводится в парообразное состояние). Генераторы должны быть аттестованы в установленном порядке. После окончания периода экспозиции средство для деконтаминации должно быть удалено из изолирующей системы механическим путем или продувкой изолирующей системы свежим фильтрованным через высокоэффективные фильтры воздухом. Время аэрации должно быть валидировано и основываться на допустимых пределах содержания остатков. Возможно проникновение средства в материал, что необходимо учитывать при установлении времени аэрации.

Остатки средства для деконтаминации от биологических загрязнений должны быть удалены до приемлемого уровня после деконтаминации.

### Валидация

Валидация изоляторов в общем случае должна включать квалификацию проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации. Валидация асептического процесса с применением изоляторов должна продемонстрировать, что процесс постоянно соответствует заданным требованиям и включать передачу оборудования и материалов, имитацию процесса путем розлива питательной среды и поддержание целостности изолятора в течение определенного периода.

## Текущий мониторинг и контроль изоляторов

### Целостность

Следует регулярно проверять целостность системы изоляторов через постоянные интервалы времени и перед выполнением каждого процесса деконтаминации от биологических загрязнений. Целостность перчаток, костюмов и т.п. необходимо проверять через постоянные интервалы с использованием подходящих валидированных методов испытаний. Целостность можно проверить, используя микробиологические и (или) физические методы.

### Мониторинг окружающей среды

Следует постоянно контролировать систему подготовки воздуха, по крайней мере, такой показатель, как перепад давления и содержание аэрозольных частиц. Частота мониторинга должна основываться на результатах валидационных испытаний. Рекомендуется выполнять постоянный мониторинг для демонстрации надлежащей работы системы фильтрации воздуха. Все параметры, подвергающиеся мониторингу, должны записываться. Необходимо иметь систему предупреждения, сигнализирующую о выходе параметров за установленные пределы.

Микробиологический мониторинг должен выполняться согласно установленному графику и схеме участков отбора проб, как определено во время валидации и повседневной эксплуатации. Участки отбора проб должны включать поверхности внутри изолятора, перчатки и предметы, перемещаемые внутрь изолятора. Обнаружение микроорганизмов требует расследования и применения корректирующих действий. Результаты расследования необходимо документально оформить.

Питательная среда должна поддерживать рост специфицированных штаммов микроорганизмов после процесса деконтаминации при перемещении ее внутрь изолятора.

#### Мониторинг процесса деконтаминации от биологических загрязнений

Необходимо подробно определить и контролировать соответствующие параметры обычного цикла деконтаминации в установленных точках, например, температуру, влажность, концентрацию агента для деконтаминации.

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

### к Руководству по асептическим процессам в производстве

#### Моделирование асептического процесса

Для оценки возможностей процессов в асептическом производстве используют одно или несколько моделирований асептического процесса. Моделирование асептического процесса имитирует асептический процесс со стадии стерилизации продукции и компонентов до герметизации первичной упаковки (в том числе любого последующего процесса (стадии) после герметизации, которые могут повлиять на целостность и герметичность первичной упаковки), заменяя стерильную продукцию микробиологической питательной средой.

Моделирование асептического процесса, как правило, включает в себя контакт открытой питательной среды с поверхностями оборудования, первичной упаковки, окружающей средой в критической зоне, а также вмешательства в процесс персонала, чтобы как можно более точно имитировать то же воздействие, которому будет подвергаться продукция. После этого результаты интерпретируются, чтобы показать какой процент первичных упаковок может быть контаминирован во время реальных операций.

Моделирование асептического процесса не представляет информацию, которая относится непосредственно к стерильности конкретной серии продукции. Таким образом, тот факт, что конкретное моделирование асептического процесса не соответствует требуемым критериям приемлемости, не обязательно указывает на проблему стерильности для какой-либо конкретной серии продукции. Однако это

несоответствие является показателем того, что во время моделирования асептического процесса произошло какое-то событие, приведшее к контаминации одной или нескольких первичных упаковок. Аналогично, успешное выполнение вмешательства в асептический процесс с высоким риском, какой-либо техники или практики во время моделирования само по себе не оправдывает использование или приемлемость их в процессе производства. Моделирование асептического процесса является одним из инструментов для оценки производственных стадий, используемых для производства стерильной продукции.

## 1. Основные понятия и принципы моделирования процесса

### Количество и частота моделирований

Количество и виды проводимого моделирования асептического процесса должны основываться на оценке рисков, связанных с процессом или значительными изменениями в процессе. Новые производственные участки и процессы рассматриваются по-разному на основе определения этих рисков.

Для нового объекта или производственного процесса, моделирование процесса проводится в рамках общих мероприятий по валидации. Первоначальное моделирование процесса обычно проводится после завершения:

- квалификации оборудования и помещений;
- валидации процессов стерилизации;
- внедрения процедур деконтаминации;
- обучения персонала и аттестации процедур переодевания;

разработки программы и процедур мониторинга окружающей среды;

разработки стандартных операционных процедур.

Для определения количества моделирований можно использовать методы управления рисками. Для нового объекта, линии фасования или процесса должно быть проведено, по крайней мере, три последовательных успешных моделирований процесса. В последующем повторные моделирования должны проводиться, по крайней мере, раз в полгода. На основе анализа риска может потребоваться дополнительное моделирование процесса при оценке изменений в процедурах, практике или конфигурации оборудования.

Для изоляторов, обеспечивающих надежное разделение и повышенный уровень защиты продукции, может применяться более гибкий подход при определении количества моделирований.

### Наихудший сценарий

При валидации фармацевтических процессов широко применяется метод наихудшего сценария – проведение процесса в условиях крайних значений нормального рабочего диапазона. Если в условиях наихудшего сценария достигаются приемлемые результаты, есть большая уверенность в надежности системы при обычных условиях. Наихудший сценарий не означает создание искусственных условий, которые превышают предельно допустимый рабочий диапазон, и (или) которые могут вызвать сбой в работе или отказ системы. Наихудшие условия варьируются в зависимости от рассматриваемых операций или риска. Например, проведение моделирования асептического процесса с использованием максимального количества персонала, поскольку сменяющий одежду персонал является основным источником

микробиологического загрязнения в асептическом процессе. В то же время выполнение процесса с меньшим количеством людей, может привести к более интенсивному движению операторов во время процесса.

Другие примеры наихудшего сценария могут включать следующее:

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

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

использование самой высокой скорости фасования для самых маленьких контейнеров (сложность обслуживания конвейера).

Условия наихудшего сценария, выбранные для включения в моделирование асептического процесса, должны определяться заранее на основании характеристик операций. Идентифицировать соответствующие наихудшие условия следует путем проведения оценки моделирования асептического процесса, учитывающей соответствующие переменные и их микробиологическое воздействие на процесс. Во время такой оценки полезно применять принципы управления рисками. В выводах такой оценки следует указать переменные, выбранные как наихудший сценарий, и обоснование для их выбора.

### Оценка риска

Опасность, связанная с асептическим производством, заключается в нестерильности или в наличии пирогенов в лекарственном препарате. Оценка риска для асептического процесса может проводиться:

а) для определения, идентификации и оценки технологических стадий асептического процесса и вмешательств, которые потенциально могут отрицательно повлиять на риск обеспечения стерильности продукции;

б) для определения наихудших сценариев, связанных с размером контейнера, конфигурацией, скоростью работы линии, размером серии и условиями эксплуатации.

Если возможно, следует предпринять усилия, чтобы снизить идентифицированный риск путем устранения или изменения рискованных стадий процесса, а также улучшения помещения, оборудования и разработки процесса.

Оценку риска следует документально оформить и довести до сведения заинтересованных сторон, включая службу качества.

Для гарантии того, что все запланированные мероприятия выполнены правильно, за моделированием процесса следует наблюдать. Наблюдение может также использоваться для усовершенствования асептического поведения и методики обучения.

Наблюдение начинают с момента сборки и настройки оборудования, и продолжают до тех пор, пока процесс моделирования не завершится. Наблюдение выполняют лица, обладающие знаниями и достаточной компетентностью для оценки надлежащего соблюдения асептической техники операторами и их поведения. Наблюдение должно также гарантировать, что асептические действия были выполнены должным образом и обеспечивают реалистичные оценки контроля стерильности.

Наблюдение за моделированием процесса должны документироваться и (или) записываться на видео. Использование видеозаписи имеет преимущество, так как действия во время

моделирования процесса могут быть рассмотрены подробно, чтобы помочь при обучении или расследовании причин неудачных испытаний.

## 2. Последовательность выполнения работ при моделировании асептического процесса

1. Подтвердить удовлетворительный текущий статус квалификации, валидации и эксплуатации асептического процесса, стерилизации систем.

2. Определить асептический процесс, подлежащего моделированию, в том числе:

асептическое приготовление, оборудование и операции;

асептическое наполнение, оборудование и операции;

условия эксплуатации;

количество операторов;

настройки, вмешательства (неотъемлемые и корректирующие), остановки процесса;

продолжительность процесса, включая перерывы и пересменку операторов;

условия окружающей среды, потоки воздуха, температуру и влажность, перепады давлений.

3. Определить условия выполнения моделирования асептического процесса для определенного асептического процесса.

4. Разработать план с обоснованием условий моделирования асептического процесса и критериев приемлемости.

5. Разработать записи хода выполнения моделирования асептического процесса.

6. Выполнить проведение и контроль моделирования асептического процесса в соответствии с планом и документацией на

серию (3 прогона для начального моделирования и 1 или несколько прогонов для периодического подтверждения).

7. Провести проверку целостности первичных упаковок, учет приемлемых упаковок.

8. Организовать переворачивание первичных упаковок перед инкубацией для обеспечения контакта среды со всеми внутренними поверхностями контейнера и пробки.

9. Инкубировать приемлемые первичные упаковки при определенной температуре и в течение установленного времени.

10. Провести учет и квалифицированный осмотр первичных упаковок после инкубации. Выявить все упаковки с положительными признаками микробиологического роста. Установить и исследовать причину загрязнения для всех целых первичных упаковок с расфасованной средой, проявляющих признаки роста микроорганизмов.

11. Провести испытания по стимулированию роста в постинкубационных первичных упаковках с расфасованной средой.

12. Документально оформить результаты моделирования асептического процесса, провести их оценку и сделать заключение в отчете, утвержденном службой качества.

13. Определить и документально оформить операторов, участвовавших в моделировании асептического процесса, и срок их аттестации.

### 3. План моделирования асептического процесса и записи

До начала испытаний необходимо подготовить, согласовать и утвердить письменный план моделирования асептического процесса.

В план моделирования асептического процесса должны быть включены все неотъемлемые вмешательства с учетом их количества,

вида и сложности, а также корректирующие вмешательства и события (например, техническое обслуживание, остановки и регулировка оборудования). Для линий розлива, которые используют аналогичные конфигурации сборки и настройки оборудования, при планировании моделирования асептического процесса должны использоваться конфигурации наихудшего сценария.

Выполнение вмешательств должно осуществляться аттестованным персоналом, в том числе инженерно-техническим, с соблюдением установленных процедур. Например, производитель может выбрать для имитации поломку оборудования. Но частоту возникновения поломок, замены деталей или других нештатных корректирующих действий трудно предсказать и такие виды корректирующих вмешательств должны быть изучены предварительно во время рутинной операции, а связанные с ними действия аттестованы на эффективность.

План должен включать:

требование по предварительной проверке статуса квалификации критических систем, аттестации персонала, валидации процессов перед выполнением испытаний по моделированию;

обоснование параметров наихудшего сценария;

определение процесса для моделирования;

определение помещения или помещений;

определение линии и оборудования розлива, в том числе конфигурацию трубопроводов, если имеются несколько конфигураций;

вид первичной упаковки и минимальное количество первичных упаковок, подлежащих наполнению;

скорость линии;

питательные среды и объем среды для наполнения в контейнеры;

количество и вид вмешательств и остановок;

температура и продолжительность инкубации для наполненных первичных упаковок;

обоснование для исключения первичных упаковок из инкубации;

продолжительность моделирования асептических процессов;

продолжительность обычного фасования производственной серии;

определение условий, которые могут привести к признанию результатов моделирования недействительными, и полномочия по принятию решений;

количество, данные и конкретные обязанности участников моделирования асептических процессов;

мониторинг состояния окружающей среды;

записи и другая документация на серию;

критерии приемлемости для всех видов деятельности;

требования к отчету.

Записи по выполнению моделирования должны быть выполнены так же, как и при рутинном производстве серий, содержать все обычные данные и требования к подписям. Вся информация, которая обычно вносится в записи по серийному производству, также должна прилагаться к записям моделируемой серии, например, записи по очистке и стерилизации используемых единиц оборудования, этикетки для материалов первичной упаковки и т. д. Все вмешательства, являющиеся неотъемлемой частью процесса или корректирующие (требуемые для поддержания работы), а также остановки должны документироваться с указанием вида вмешательства, времени, когда вмешательство произошло, участвующих операторов, длительности вмешательства или сбоя, и номера заполненного в это время поддона или лотка.

Записи должны включать следующее, но не ограничиваться этим:

фамилии лиц, участвующих в моделировании;  
количество расфасованных первичных упаковок;  
количество инкубированных первичных упаковок;  
время начала, температура и продолжительность инкубации первичных упаковок с питательной средой;  
количество контаминированных упаковок и номер (номера) лотка (поддона), в которых обнаружена контаминация;  
количество первичных упаковок, удаленных при проверке перед инкубацией и их описание (например, поврежденный флакон, нарушенная герметичность);  
проверка ростовых свойств среды (после инкубации);  
учет расфасованных первичных упаковок;  
стерилизация питательной среды;  
идентификация фильтра и результаты испытаний на целостность;  
результаты мониторинга окружающей среды и персонала;  
записи или журнал плановых и внеплановых событий, в том числе произошедших в помещении розлива, которые могут оказать влияние на результаты испытаний;  
описание любых отклонений от плана и предпринятых действий.  
Все записи по моделирующей серии должны быть датированы, подписаны и утверждены в установленном порядке.

#### 4. Особенности моделирования процесса для лекарственных форм

Необходимой частью моделирования асептического процесса являются любые асептические операции, выполняемые во время приготовления лекарственной формы согласно рецептуре. Важно отметить, что если при моделировании процесса используется среда, ее

стерилизация не должна проводиться способом, идентичным тому, который используется для продукции. Например, моделирование асептического процесса не включает валидацию стерилизующей фильтрации, поэтому различия в площади фильтра, фильтрующем материале и т. д., являются приемлемыми при условии, что эти изменения не усложняют асептический процесс или устраняют стадию процесса, которая может отрицательно повлиять на гарантию стерильности продукции.

#### Асептические операции смешивания (приготовления)

Моделирование асептического процесса смешивания может выполняться как самостоятельное мероприятие или полностью интегрироваться с асептическим процессом фасования.

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

а) испытания асептических стадий для продукции, которая является раствором, могут ограничиваться настройкой, отбором проб и испытанием фильтра на целостность по месту установки;

б) суспензии, мази и других не фильтруемые лекарственные средства могут требовать существенного количества асептических стадий, подлежащих оценке (например, добавление стерильного порошка);

в) для процессов, требующих добавления стерильных порошков, в контейнерах следует использовать приемлемый материал плацебо, идентичный тому, который используется в оцениваемом процессе;

г) процессы смешивания, измельчения и разделения, проводимые на участке стерильных порошков, требуют аналогичного внимания.

Стерилизация оборудования и компонентов, а также их целостность после стерилизации, валидируется независимо от моделирования процесса.

### Жидкая продукция (растворы)

#### Операции смешивания

После стерилизации среда должна проходить через цепочку оборудования, как если бы это было фактическое серийное производство. Моделируются все обычные асептические процедуры, используемые в производстве серии, например, отбор проб, асептические соединения и т. д. Следует моделировать любые асептические манипуляции, осуществляемые во время и в конце периода выдержки, например, отбор проб, повторную фильтрацию и рециркуляцию продукции.

#### Операции розлива.

Контейнеры и пробки (при необходимости), оборудование, вступающее в контакт с продукцией, должны быть подготовлены в соответствии со стандартными операционными процедурами. Готовая жидкая питательная среда хранится в сосуде максимально допустимое время перед началом имитационного испытания. Если нерасфасованный раствор хранится охлажденным, то такие же условия должны соблюдаться и для среды.

Машина розлива должна работать на заранее определенной скорости наполнения для используемого размера контейнера.

Наполненные питательной средой контейнеры герметизируют и составляют в последовательно пронумерованные лотки или ящики. Если возможно, необходимо записывать время сбора, что позволит установить связь контаминированных первичных упаковок с приблизительным временем и активностью, имитируемой во время розлива среды. Заполненные и герметизированные контейнеры переворачивают для обеспечения контакта всех внутренних поверхностей со средой.

### Продукция в полимерных контейнерах

Ушные и глазные капли обычно упаковываются в полимерные контейнеры. Контейнеры, прокладки, компоненты укупорки и, где применимо, дополнительные укупорочные приспособления подвергаются обработке как при обычном производстве. Вместо стерилизации теплом используется облучение или обработка оксидом этилена. Несмотря на то что, при проведении моделирования асептического процесса часто используют прозрачные контейнеры, полимерный материал обычно не достаточно прозрачен и это затрудняет идентификацию контаминированных контейнеров, которые демонстрируют только легкое помутнение среды. В таких случаях визуальный осмотр при естественном и комнатном освещении будет неудовлетворительным. Если используются непрозрачные контейнеры необходимо извлечь все содержимое контейнера для исследования.

### Лиофилизированная продукция

Большинство лиофилизированных лекарственных препаратов на промежуточных стадиях являются асептическими растворами, которые передаются в стерилизованные камеры лиофилизации после розлива. В

промышленности используются различные системы укупорки контейнеров, например, флакон с рифленой пробкой, флакон с комбинированной пробкой и колпачком, многокамерные флаконы, преднаполненные многокамерные шприцы. Менее распространенные упаковки могут потребовать дальнейшей адаптации методов, описанных в данном разделе.

Методы, используемые для моделирования процесса лиофилизации, как правило, аналогичны тем, которые используются для розлива раствора с добавлением стадий транспортировки, загрузки, лиофильной сушки, окончательного укупоривания, выгрузки и стадии обкатки колпачком. Ниже представлено несколько возможных способов для оценки этой деятельности. Возможно применение других подходов.

#### Моделирование загрузки (выгрузки) с укороченным временем выдержки

Флаконы заполняются средой, в них частично вставляются пробки. Контейнеры загружаются в лиофилизатор при температуре окружающей среды. В камере создается неполный вакуум (недостаточный, чтобы вызвать кипение среды) и этот уровень разрежения удерживается в течение заранее определенного времени. Питательная среда не замерзает, таким образом устраняется проблема, связанная с выживанием микроорганизмов в процессе замораживания или неспособностью среды поддерживать рост. Затем камера вентилируется и пробки плотно укупориваются давлением противней в камере. Укупоренные контейнеры удаляются из зоны асептической обработки и обкатываются колпачками.

Основное внимание следует уделить загрузке и операциям по обкатке (герметизации), которые, как предполагается, являются самым большим источником потенциального загрязнения.

### Моделирование лиофилизации

Флаконы заполняют средой (неразбавленной), укупоривают не до конца пробками, транспортируют к лиофилизатору и загружают в камеру лиофилизации. В камере создается частичный вакуум (недостаточный, чтобы вызвать кипение среды) и флаконы с питательной средой выдерживают при температуре окружающей среды в течение продолжительности нормального процесса лиофилизации. Полностью укупоренные флаконы выгружают из камеры лиофилизации и обкатывают колпачками. Неудобством данного подхода является трудоемкость для выполнения вследствие расширения моделирования до полной продолжительности цикла лиофилизации.

### Специфичные условия

В производстве лиофилизированных лекарственных препаратов для сброса вакуума в камере обычно используют стерильные инертные газы. Эти газы могут оставаться во флаконах с продукцией после герметизации. Если в качестве питательной среды для моделирования процесса используется казеин – соевый бульон, для обеспечения аэробных условий вместо инертного газа следует использовать воздух. Введение воздуха вместо инертного газа в этом случае не должно само по себе создавать благоприятные условия для роста микроорганизмов в асептическом процессе или создавать «лучшие условия» в сравнении с обычными условиями этого производственного процесса. Использование инертного газа и анаэробной среды (например,

тиогликолевой среды) будет уместно, если было установлено постоянное наличие строго анаэробных организмов (при мониторинге окружающей среды или, что более вероятно, во время испытания готовой продукции на стерильность). Если при мониторинге или испытании на стерильность анаэробы не были обнаружены, во время моделирования процесса лиофилизации следует использовать казеин – соевую среду и воздух.

### Суспензии

Стерильные суспензии не настолько распространены, как растворы, они используются для введения нерастворимых стерильных материалов, таких, как некоторые антибиотики, вакцины и кортикостероиды. При моделировании процесса для суспензий имитируют операции, применяемые при приготовлении и фасовании суспензий.

Процедуры моделирования должны включать конкретные аспекты производства суспензий, включая стерилизацию транспортной тары, добавление стерильного порошка и гомогенизацию суспензии. Наиболее простой адаптацией моделирования стандартного процесса с использованием жидкости является добавление стерильного порошка плацебо в емкость со средой. При этом моделируется критическая особенность, характерная для производства суспензий: добавление стерильного твердого вещества в асептических условиях.

Фасование должно осуществляться способом, аналогичным тому, что приведен для розлива растворов, с внесением любых изменений в настройку линии для розлива суспензий. Если для розлива суспензий используются рециркуляционные линии, промежуточные емкости,

мешалки и другие модификации, их следует использовать при моделировании фасования.

### Мягкие лекарственные формы (мази, кремы, эмульсии, гели)

Приготовление осуществляется аналогично процедурам, описанным выше для приготовления растворов или суспензий, с использованием метода, точно имитирующего реальное приготовление продукции. Для более точной имитации характеристик розлива на фасовочном оборудовании может возникнуть необходимость в приготовлении более вязкой питательной среды.

Фасование стерильных мазей, как правило, производится на машине, совершенно отличной от машин розлива для флаконов, шприцев или ампул. Различия в конструкции и эксплуатации оборудования не имеют существенного значения, основной подход к проведению фасования похож на методы для других лекарственных форм.

При просмотре первичных упаковок для проверки после инкубации заполненных туб (непрозрачных контейнеров) приемлемой процедурой является выдавливание материала из отдельных туб в стеклянные контейнеры и их индивидуальный осмотр. Следует соблюдать осторожность при выдавливании и просмотре, чтобы обнаружить пристеночный рост. В качестве альтернативы можно использовать специальные тубы, которые не содержат матирующих добавок. Для фасования на оборудовании, предназначенном для вязких жидкостей, может потребоваться использование загустителей в питательной среде.

## Порошки

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

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

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

Возможные подходы к выполнению моделирования асептического процесса для порошков заключаются в следующем:

- а) замена порошка жидкой питательной средой;
- б) фасование порошка с предварительным или последующим фасованием жидкой питательной среды.

Выбор подхода будет определяться конструкцией имеющегося оборудования, а также наличием пространства на линии фасования.

Возможно применение других подходов:

а) фасование жидкой среды на линии рассыпки. При данном подходе жидкая среда вводится в качестве прямого заменителя стерильного порошка в бункер наполнения. Некоторые машины наполнения порошками приспособлены к розливу жидкостей без внесения существенных изменений. Несмотря на то, что на таком оборудовании нельзя разливать жидкость с той же степенью постоянства, с которой расфасовывают порошки, его гибкость значительно упрощает процесс моделирования. Методы, используемые для внесения среды, отличаются от тех, которые используются при наполнении порошками, но это требует незначительной адаптации к процессу в отличие от изменений, необходимых для других машин. Преимуществом данного подхода является значительное упрощение проведения моделирования процесса, т.к. требуется только одна машина для фасования. К неудобствам можно отнести то, что настройка подачи жидкой среды может отличаться от настроек для рассыпки порошка. Имеются также машины для наполнения порошками, укомплектованные опцией для розлива жидкостей; такая опция используется только для моделирования процесса. К неудобствам использования таких машин относится работа на более низкой скорости из-за конструкции машины;

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

### Фасование жидкости на линии, последующее фасование порошка на линии

Перед линией фасования порошком добавляют машину для фасования жидкостей. В первичные упаковки добавляют определенный объем питательной среды (соответствующий объему при розливе жидкости) с последующим наполнением стерильным порошком плацебо.

### Фасование порошка на линии, последующее фасование жидкости на линии

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

К неудобствам данных подходов относится необходимость установки и квалификации второй машины розлива, увеличение времени экспозиции открытых флаконов, возможность выброса порошка из флакона при фасовании в него жидкости.

### Условия, специфичные для стерильных порошков

Для оценки системы розлива жидкости как возможного источника загрязнения целесообразно перед началом наполнения порошком заполнить некоторое количество контейнеров исключительно средой и использовать их в качестве контрольных. Наличие контрольных контейнеров не является обязательным, но будет способствовать в

расследовании при неудачных результатах моделирования асептического процесса.

### Выбор и стерилизация порошка (материала) плацебо

При проведении моделирования асептического процесса для фасования суспензий, мазей, кремов и сухих порошков, обычным является использование стерильного порошка (материала) плацебо. Можно использовать стерильную сухую питательную среду, однако такую замену трудно реализовать из-за тонкости помола порошка. Какой бы материал не использовался в качестве плацебо, обращение с ним и его расфасовка должны быть такими же, как и с моделируемым стерильным порошком. Обоснование пригодности замены материала необходимо документально оформить.

### Выбор порошка плацебо

При выборе материала плацебо следует учитывать текучесть материала, а также легкость стерилизации (используя валидированный метод), диспергирования или растворения в выбранной среде с минимальным перемешиванием. Выбранный материал не должен оказывать негативного влияния на рост, легко обрабатываться в процессах, имитирующих приготовление состава, или легко наполняться на оборудовании для рассыпки порошка.

Основными материалами плацебо являются лактоза, маннит, полиэтиленгликоль 6000 и хлорид натрия.

### Стерилизация порошка плацебо

Выбор материала включает определение пригодного способа его стерилизации. Материал должен быть стерилизован перед моделированием процесса, а во время валидации необходимо проверить, что процесс стерилизации не оказывает существенного негативного влияния на свойства материала. Наиболее распространенным методом стерилизации является облучение, как правило, в герметизированном запаянном полимерном пакете, идентичном используемому для стерильных порошков. Как альтернатива, материал может быть стерилизован газом, сухим жаром или даже путем посредством лиофилизации.

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

### Испытание порошка плацебо на ингибирование

Для выбранного материала следует выполнить испытания способности поддерживать рост с использованием фармакопейного метода. Следует рассмотреть вопрос об испытании с другими микроорганизмами, обычно обнаруживаемыми в зоне асептического производства (например, при мониторинге окружающей среды и персонала и изолятами из бионагрузки). Стерилизованный материал плацебо диспергируют в стерильной воде для инъекций и добавляют в стерильную питательную среду в диапазоне концентраций, которые будут использоваться в моделировании процесса. Две пробы среды с каждой концентрацией плацебо засевают 10-100 КОЕ каждого из

тестовых организмов. Положительные контроли готовят путем инокуляции двух пробирок со средой, которая не содержит стерилизованный порошок плацебо. Должны обнаруживаться явные признаки роста во всех пробирках в течение семи дней инкубации при условиях моделирования.

#### Испытание порошка плацебо на растворимость

Определяется растворимость порошков плацебо в требуемой концентрации в питательной среде. Следует отметить, какое перемешивание требуется для растворения или диспергирования порошка, а также время и степень растворения. Если порошок не растворяется или не диспергируется полностью, следует провести повторные испытания при более низкой концентрации или заменить материал.

#### Другие лекарственные формы

Моделирование асептического процесса производства такой продукции, как, например, ингаляторы, аэрозоли, комбинации медицинских изделий с лекарственными препаратами, имплантаты выполняют путем адаптации методов, описанных выше. Оценка их приемлемости может потребовать той или иной разновидности испытания на стерильность для изделий, входящих в комбинацию.

#### Другие технологии, применяемые в асептическом производстве

Правильно спроектированные и эксплуатируемые технологии асептического производства, направленные на устранение вмешательства человека, такие, как барьерные системы с ограниченным

доступом (RABS), формование – фасование – герметизация (BFS) и изоляторы могут обеспечить надлежащее качество окружающей среды для асептических процессов. Использование изоляторов и процессов с высокой степенью автоматизации с редкими вмешательствами во время производства снижают риск загрязнения и обеспечивают большую гибкость при планировании розлива питательной среды (размер серии моделирования асептического процесса, продолжительность наполнения и учет многократных смен персонала).

При оценке плана испытаний моделирования асептического процесса следует учитывать относительный риск и уникальные аспекты этих технологий.

Формование – фасование – герметизация  
и выдувание – фасование – герметизация

В асептические процессы формование – фасование – герметизация (BFS) и выдувание фасование – герметизация (FFS) включают технологические условия, которые должны учитываться при планировании испытаний для моделирования асептического процесса:

просмотр загрязнения в полупрозрачном или непрозрачном полимерном контейнере;

вмешательства с ручными манипуляциями в зоне формования, обрезки и регулировки (удаления), зоне сопел наполнения, асептические соединения и манипуляции после фильтрации;

влияние операции обрезки на образование утечек после наполнения;

вспенивание среды, которое может повлиять на герметизацию контейнера;

объем наполнения ниже нормального объема может повлиять на формирование контейнера;

тепловое воздействие на питательную среду, а также время выдержки открытого контейнера;

влияние на целостность контейнеров после наполнения при их разделении.

### Изоляторная технология

Применение изоляторов исключает прямой доступ персонала в критическую окружающую среду с помощью определенных механических и барьерных систем. Ввод материала в деконтаминированный изолятор осуществляется через валидированное передаточное устройство. Если не указано иное, изложенные выше принципы и методы моделирования асептического процесса применяются и к изоляторам. При планировании следует учитывать производительность этих систем.

### 5. Элементы моделирования асептического процесса

В данном разделе содержится общая информация, которую следует учитывать при проведении моделирования любого типа процесса.

#### Помещения, оборудование и персонал

Может потребоваться провести несколько моделирований процесса в данной окружающей среде, чтобы учесть все изменения и перестройки в асептическом производстве на данном участке, включая все операции или материалы первичной упаковки. Ключевым фактором

является то, что оценивается асептический производственный процесс, а не конкретная продукция (например, если тот же самый процесс проводится в другом чистом помещении, процесс следует валидировать повторно).

### Сборка и наладка оборудования

При настройке асептического процесса, как правило, требуются ручные операции для сборки стерилизованного оборудования. Моделирование процесса следует планировать таким образом, чтобы обнаружить возможное загрязнение от действий при сборке. Персонал, выполняющий сборку и наладку во время обычного производства, должен выполнять их и во время испытаний по моделированию процесса. Эти операции при моделировании не должны усовершенствовать асептический процесс или делать его лучше. Стадии настройки оборудования являются обязательной частью моделирования асептического процесса и относятся к неотъемлемым вмешательствам.

### Выбор и приготовление питательной среды

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

Критерием для выбора питательной среды является следующее: низкая селективность, прозрачность, соответствующая концентрация и способность к фильтрованию.

Среда должна иметь низкую селективность, т.е. способной поддерживать рост широкого спектра микроорганизмов, являющихся типичными представителями человеческой микрофлоры,

преобладающей в асептической производственной среде (например, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и *Clostridium sporogenes*). Выбор среды должен также основываться на данных по реальной бионагрузке (например, изолятов, выделенных во время мониторинга).

Чаще всего при моделировании процессов используется универсальная казеин – соевая среда.

Испытания на способность поддерживать рост должны продемонстрировать, что питательная среда обеспечивает восстановление и рост небольшого числа микроорганизмов, т. е. от 10 до 100 КОЕ/контейнер или менее.

Среда должна быть прозрачной, для того чтобы легко было обнаружить ее помутнение.

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

Асептическое производство, проводимое в строго анаэробной среде (в которой содержится менее 0,1% кислорода в течение всего

процесса) следует оценивать с использованием альтернативной тиогликолевой среды или другой подходящей среды, в дополнение к аэробной.

### Наполнение инертным газом

При использовании в реальном процессе производства азота или других инертных газов (для создания анаэробной среды или для передавливания растворов) при моделировании должны быть учтены вопросы сборки системы газоснабжения и подвода воздуха к стерильным материалам и критическим поверхностям.

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

Использование инертного газа с казеин – соевым бульоном может препятствовать росту микроорганизмов, поэтому для имитации бескислородного процесса необходимо подтвердить способность комбинации инертного газа со средой поддерживать микробный рост.

### Размер и форма контейнера

В целом, испытания должны включать наполнение контейнеров, по крайней мере, с наибольшим и наименьшим размерами на данной линии розлива, кроме случаев, когда одна и та же машина розлива, на той же самой линии розлива используется для различных видов продукции. В этих случаях необходимо оценить больше вариантов, чем набор из больших и малых контейнеров, так как настройки розлива слишком различаются.

Если форма, прозрачность или цвет контейнера создают определенные эксплуатационные проблемы (например, опрокидывание,

заедание или затруднения при обнаружении контаминации) и приводят к увеличению вмешательств, рекомендуется провести отдельное моделирование процесса с этим конкретным видом контейнера. Непрозрачные или желтоватые контейнеры допускается заменять прозрачными контейнерами идентичной формы. При планировании испытаний необходимо учитывать использование пробок и крышек, которые требуют дополнительных или сильно отличающихся методов обращения (вставки).

### Скорость наполнения и объем наполнения

В общем случае скорость наполнения должна быть установлена в пределах диапазона скорости наполнения для данного размера контейнера в промышленном производстве. Для переменных скоростей обосновывают условия наихудшего сценария.

Объем наполнения должен соответствовать обычному производственному наполнению. Критерием для выбора объема наполнения является следующее:

среды в контейнере должно быть достаточно для того, чтобы при его переворачивании обеспечить контакт со всеми внутренними поверхностями и пробкой (крышкой);

среды в контейнере должно быть столько, чтобы обеспечить достаточное количество воздуха для роста аэробных микроорганизмов.

Независимо от фактического объема наполнения, моделирование процесса должно включать в себя регулировку массы (объема) наполнения идентично тому, как это выполняется в процессе производства.

### Вмешательства

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

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

К неотъемлемым вмешательствам относятся обычно выполняемые во время асептического процесса действия (например, сборка и настройка оборудования, регулировка массы, добавление компонентов первичной упаковки, отбор проб для микробиологического мониторинга и т. д.). В протоколах серийного производства эти действия могут не документироваться, но для моделирования асептического процесса они должны регистрироваться как вмешательство.

К корректирующим вмешательствам относятся действия, выполняемые с целью корректировки асептического процесса во время его проведения (при бое и (или) опрокидывании контейнера, заедании пробки, изменении в наполняющей игле, изменении в оборудовании розлива, регулировке дозы (отборе проб), очистке линии от автоматически отбрасываемых контейнеров и т. д.). Все корректирующие вмешательства должны быть четко определены и документированы в соответствующих записях. Вмешательство, связанное с удалением первичных упаковок из процесса, должно быть описано с указанием количества упаковок в штуках и (или) их местонахождением (например, все упаковки от поворотного стола до первой головки розлива). При моделировании во время вмешательства

не допускается удалять больше упаковок или очищать большую зону, чем это делается во время производственного процесса.

### Продолжительность фасования и количество расфасованных первичных упаковок

Продолжительность моделирования асептического процесса и количество расфасованных первичных упаковок должно быть достаточным для адекватной проверки асептического процесса. Продолжительность моделирования должна включать репрезентативное число вмешательств, которые могут возникнуть во время реального производства (включая переодевание, перерывы и пересменку). При ручном фасовании размер серии моделирования асептического процесса должен быть не меньше размера производственной серии, поскольку все операции при ручном фасовании являются вмешательством, которое необходимо проверить.

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

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

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

Для серий большого размера (> 10000 штук упаковок) могут быть рассмотрены следующие подходы:

переключение между наполнением средой и пустыми контейнерами. Следует наполнить достаточное количество первичных упаковок для представления производственного процесса в нормальных условиях (число первичных упаковок должно быть основано на риске загрязнения в процессе и точно имитировать действия во время производственного процесса), включая вмешательства с соответствующей обычному производству периодичностью. Линия работает, но средой наполняются не все контейнеры. Питательная среда фасуется периодически в течение всего процесса, обязательно включая начало и конец обычного процесса, а также во время и сразу же после любого планируемого вмешательства. При таком подходе персонал, процедуры и производственная среда полностью подвергаются оценке, но количество первичных упаковок с расфасованной питательной средой уменьшено;

переключение между наполнением водой для инъекций и питательной средой. Выполняют описанным выше способом. Линия работает, но часть контейнеров наполняются водой для инъекций. Наполнение двумя различными жидкостями на альтернативной основе вносит дополнительную сложность в оборудование розлива. Также необходимо учитывать воздействие на среду разбавления, которое может привести к изменению ее ростовых свойств. Способность среды стимулировать рост микроорганизмов должна быть доказана путем соответствующей валидации;

моделирование после завершения процесса. Моделирование асептического процесса проводится после завершения производства серии без промежуточной разборки-сборки, очистки, санитарной обработки или стерилизации технологического оборудования. Этот

подход должен применяться в сочетании с моделированием нормального производства, настройкой, запуском и началом наполнения. Трубки для жидкой продукции следует промыть достаточным количеством питательной среды для удаления лекарственного средства. Объем промывки должен быть установлен путем аттестации и указан в плане моделирования асептического процесса. Способность среды стимулировать рост должна быть доказана путем валидации. Для лекарственных препаратов с антимикробными свойствами, трубки и все узлы, контактирующие с жидкостью, необходимо заменить заново подготовленными и стерилизованными частями или оборудованием до проведения моделирования асептического процесса. Наполняют количество первичных упаковок, достаточное для имитации вмешательств и за период времени, в течение которого операторы должны работать в чистом помещении, не выходя на перерыв.

#### Осмотр первичных упаковок перед инкубацией

Валидируется процедура обычного осмотра продукции по удалению нецелостных контейнеров (например, с отсутствующими или неправильно посаженными пробками (крышками), трещинами в стекле, несоответствующими колпачками и т. д.). Такая же процедура осмотра должна применяться для расфасованных первичных упаковок во время моделирования асептического процесса.

#### Условия инкубации

До начала инкубации для всех расфасованных первичных упаковок следует обеспечить контакт питательной среды со всеми внутренними поверхностями упаковки и компонентов укупорки,

например, путем переворачивания. Является общепринятым, что инкубирование при 20 – 25 °С в течение минимум 14 суток не требует сбора данных для поддержки данной схемы инкубации. Также является приемлемым использование схемы инкубации с двумя температурными режимами: 20 – 25 °С в течение минимум семи суток и затем при более высокой температуре (не превышающей 35 °С) в течение последующих семи суток. Другие схемы инкубации должны основываться на вспомогательных данных.

Для предварительной оценки результатов может оказаться полезным контроль наполненных первичных упаковок в ранний период (от трех до семи суток инкубирования).

По аналогичной причине на питательную среду не следует насаивать инертный газ, даже если это делается во время розлива реальной продукции.

Микроорганизмы, присутствующие в емкости после проведения испытания, необходимо идентифицировать до рода, но предпочтительно – до уровня вида, чтобы облегчить определение возможных источников контаминации.

Выбранную температуру следует постоянно контролировать в течение всего периода инкубации.

### Просмотр после инкубации

По окончании инкубации проводится визуальный просмотр всех первичных упаковок на наличие микробного роста. Просмотр должен выполняться специально подготовленным персоналом. Такой персонал должен проходить регулярную проверку зрения. Допускается часть первичных упаковок отбирать для просмотра во время инкубационного периода.

Ожидается, что в результате осмотра до инкубации обеспечено удаление всех первичных упаковок с дефектами. Если дефектные первичные упаковки обнаружены после инкубации, необходимо провести расследование и разработать корректирующие действия.

#### Учет и сверка первичных упаковок

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

#### Мониторинг окружающей среды и персонала

При моделировании процесса следует проводить контроль окружающей среды и персонала в соответствии с установленными валидированными процедурами. Любые изменения обычных требований мониторинга окружающей среды и персонала при моделировании процесса (например, дополнительный отбор проб или изменения участков отбора проб) следует обосновать и зарегистрировать.

#### Наблюдение за ведением моделирования асептического процесса

За моделированием процесса следует наблюдать, чтобы гарантировать, что все запланированные мероприятия выполнены правильно.

Наблюдение должно начинаться с момента сборки и настройки оборудования и продолжаться до тех пор, пока процесс моделирования не завершится. Наблюдение должно выполняться компетентным персоналом. Наблюдение следует документировать и (или) выполнять видеозапись. Использование видеозаписи имеет преимущество, так как действия во время моделирования процесса в дальнейшем могут быть подробно рассмотрены, использованы при расследовании причин неудачных испытаний, для усовершенствования асептической техники и (или) для обучения операторов.

### Отчет

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

По записям моделирования асептического процесса следует проанализировать отклонения, время простоя и ремонта, до наполнения или во время наполнения, а также записи по очистке и санитарной обработке, стерилизации компонентов продукции и оборудования, результаты испытаний фильтров на целостность. Критические системы (например, HVAC – фильтры, сжатый воздух (газ), вода, пар) должны быть проверены на наличие документированных изменений и повторную квалификацию или соответствие критериям приемлемости для этих изменений. Должны быть проверены записи по калибровке, проверке HEPA – фильтров в зоне наполнения, обучению для всех лиц (производство, обслуживание, уборка), участвующих в наполнении. Для соответствующей оценки моделирования асептического процесса все

первичные упаковки с питательной средой с обнаруженными признаками роста микроорганизмов должны быть исследованы и, если возможно, должна быть установлена причина контаминации, независимо от того, соответствует ли моделирование критериям приемлемости. Весь ход расследования и определение причины должны документироваться.

В общем случае в отчете должна быть приведена следующая информация для целей инспекции и оценки соответствующими уполномоченными органами:

краткое изложение процедур для следующих действий, которые применяются в производстве и во время валидационных испытаний:

растворение (диспергирование) ингредиентов;

снабжение водой и ее качество;

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

стерилизация критического оборудования, сосудов и трубопроводов;

испытание целостности фильтров;

монтаж, запуск и регулировка оборудования;

одевание и переодевание персонала;

полный отчет о валидации процесса.

В полный отчет по валидации процесса включается следующая информация:

дата и время наполнения средой;

идентификация помещения, в котором проводятся испытания;

тип и размер контейнера и компонентов укупорки;

скорость наполнения;

используемая среда;

длительность времени хранения среды в промежуточной емкости до фильтрации;

длительность времени, потребовавшегося для наполнения всех контейнеров;

заполняемый объем;

количество заполняемых емкостей;

количество отбракованных негерметичных первичных упаковок;

количество инкубированных первичных упаковок;

температура инкубации;

время инкубации;

используемые контрольные микроорганизмы;

результаты испытания на целостность фильтра(ов);

результаты мониторинга процесса производства;

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

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

методики, используемые для имитации любых стадий нормального процесса наполнения;

установленные критерии.

Заключительный отчет представляет собой оценку данных из документации на серию и мониторинга окружающей среды. На основании этой информации, делается вывод о приемлемости проведенных испытаний в качестве адекватного моделирования производственного процесса.

Отчет должен быть согласован и утвержден в установленном фармацевтическим производителем порядке.

## Расследование

Результаты расследования неудачного моделирования могут определить причину или не найти ее. Для установленной причины следует принять и документально оформить корректирующие действия. Если причина не определена, может потребоваться несколько последовательных успешных моделирований процесса, чтобы подтвердить контроль над процессом. Отчет о расследовании должен включать следующее, хотя могут быть добавлены дополнительные элементы:

- краткая информация о происшествии;

- перечень систем, относящихся к отклонению, а также других исследованных систем;

- основную причину и подтверждающую документацию (в случае обнаружения);

- потенциальное влияние на предыдущие произведенные серии;

- предпринятые корректирующие действия и подтверждающие документы;

- результат дополнительных моделирований процесса, если выполнялись;

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

Расследование должно быть завершено своевременно.

### 6. Постоянная оценка асептического процесса

Цель постоянной оценки асептического процесса состоит в подтверждении состояния контроля всех систем, которые влияют на асептическое производство. Проведение периодических испытаний моделирования асептического процесса является частью оценки.

Для постоянной оценки процесса следует учитывать данные мониторинга окружающей среды (в т. ч. инженерных систем, помещений и персонала), результаты испытаний на стерильность (в т. ч. бионагрузку перед фильтрацией), результаты валидации процессов стерилизации, а также контроля изменений. Эти действия позволят оценить приемлемость системы контроля в дополнение к результатам моделирования процесса.

Производитель должен определить частоту проведения моделирования асептического процесса для каждого процесса с учетом его особенностей (помещений, конструкции и производительности оборудования, времени производства, персонала и пр.). Для целей постоянной оценки асептического процесса необходимо проводить моделирование асептического процесса один раз в шесть месяцев.

После остановок производства и масштабного технического обслуживания оценка асептического процесса при помощи моделирования асептического процесса выполняется в обязательном порядке.

Внеплановая квалификация с выполнением моделирования асептического процесса может понадобиться после следующих изменений:

изменения в оборудовании (замена идентичными стандартными деталями не является модификацией оборудования);

модификация оборудования или помещений, которая потенциально влияет на качество воздуха или воздушного потока

в асептической среде;

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

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

существенные изменения в методах подготовки или сборки оборудования;

добавление новых материалов первичной упаковки для продукции;

после корректирующих действий по устранению следующих проблем:

а) результаты мониторинга критической зоны постоянно превышают пределы предупреждения/пределы, требующие принятия мер;

б) отрицательный результат испытания продукции на стерильность;

в) нарушение асептики в зоне асептического производства.

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

### к Руководству по асептическим процессам в производстве

#### **УКАЗАНИЯ**

##### по стерилизации паром на месте

В настоящем приложении рассматриваются указания, специфичные для систем стерилизации паром на месте (STEAM SIP) с использованием пара, которые не представляют, однако, исчерпывающую информацию по данному виду SIP. Процесс обработки паром на месте требует строгого соблюдения процедур по удалению воздуха и конденсата, а также сохранения целостности системы после завершения обработки. Пар, использующийся для SIP, должен быть сухим, насыщенным и не перегретым. Критическими параметрами процесса SIP с использованием пара являются время, температура и давление пара. Следует точно определить минимальный и максимальный пределы этих параметров и контролировать их на протяжении всего цикла стерилизации.

Конструкция системы SIP с использованием пара должна обеспечивать:

полное вытеснение или удаление воздуха;

выпуск пара в нижних точках, чтобы исключить накопление конденсата;

поддержание стерильности оборудования после завершения процесса стерилизации.

При разработке процесса SIP с использованием пара следует учитывать следующие факторы:

пар необходимо подавать таким образом, чтобы облегчить его распределение ко всем частям системы;

конструкция резервуара и (или) емкости должна быть спроектирована так, чтобы исключить удержание в них воздуха;

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

клапаны, отводы для слива, застойные зоны, нижние точки, газовые фильтры и их корпуса внутри системы представляют типичные наиболее трудные для стерилизации участки (также называемые «наихудшими» участками или «холодными пятнами») в системе SIP с использованием пара, поскольку являются участками, в которых может удерживаться воздух и (или) накапливаться конденсат;

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

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

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

после завершения цикла стерилизации в систему обычно вводится стерильный газ (воздух или азот) через стерилизующий фильтр. В это время система находится под повышенным давлением. Газ используется для продувки системы от пара и конденсата и поддержания небольшого положительного давления до начала работы оборудования. По мере

того как трубопроводы остывают после стерилизации, в них создается частичный вакуум, поэтому важно поддерживать положительное давление с помощью стерильного газа.

При применении SIP с использованием пара для стерилизации фильтров следует учитывать следующие факторы:

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

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

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

необходимо контролировать давление пара и перепад давления на фильтре;

температуру следует измерять во внутренней зоне фильтрационного картриджа;

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

Необходимо контролировать содержание неконденсируемых газов в паре, жидкой воды, масла из компрессоров и других загрязнений согласно утвержденной спецификации пара.

Конденсат пара должен соответствовать по химическим показателям требованиям к воде очищенной.

Конденсат пара должен соответствовать спецификации воды для инъекций если система SIP используется в производстве парентеральной продукции (и других системах производства, в которых используется вода для инъекций).

Для проверки эффективности SIP с использованием пара обычно применяются высокоустойчивые споры, такие, как биологические индикаторы *Geobacillus stearothermophilus* в количестве  $10^6$  КОЕ, которые инактивируются посредством частичного цикла. Как правило, при выполнении SIP с использованием пара используется цикл стерилизации, разработанный на основе избыточной обработки.

Записи текущего мониторинга и контроля должны включать распечатки параметров цикла SIP с использованием пара (времени, температуры и давления), измеряемых в предварительно установленных участках стерилизуемого оборудования.

---