

Сводка
комментариев и предложений поступивших по итогам общественного обсуждения
проекта рекомендации Евразийской экономической комиссии

Наименование проекта рекомендации: «О Руководстве по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств»

№ п/п	Комментарии и предложения, поступившие по итогам общественного обсуждения проекта рекомендации	Позиция департамента Евразийской экономической комиссии, ответственного за подготовку проекта рекомендации
	Оксана Коршункова korshunkova2011@yandex.ru	
	Опять не указаны допустимые пределы микробной контаминации помещений класса чистоты D (воздух, поверхность, персонал) при производстве НЕСТЕРИЛЬНЫХ лекарственных средств. Отсутствует также указание на необходимость расчета этих пределов для производителей НЛС, например, в зависимости от категории производимого препарата.	Отклонено. Данные пределы описываются в разделе «Уровни тревоги и действия» проекта Руководства.
	Как использовать в работе информацию из абзацев 4 и 5 п. 21? с учетом того, что документ является РУКОВОДСТВОМ? Если отсутствует высев микроорганизмов в результате мониторинга, то что? увеличивать частоту контроля? менять методику? менять поставщика питательных сред? Контроль ростовых свойств питательных сред проводится с применением типичных штаммов микроорганизмов.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	Использовать для контроля угнетенные штаммы микроорганизмов? Есть методика?	
	Сделайте, пожалуйста, понятную русскому человеку последовательность нумерации разделов и подразделов Руководства. (сквозная нумерация абзацев вполне понятна, разделы и подразделы было бы хорошо нумеровать подряд римскими цифрами, например). Это облегчит навигацию по документу.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
П. 90	Абзац 90 гласит «максимальные пределы действия для микробной контаминации объектов производственной среды установлены». Может быть, «должны быть установлены производителем конкретно для своей производственной площадки»? Или «установлены для асептического производства в приложении 1 к Правилам производственной практики»?	Учтено с редакторской правкой.
П. 94	В абзаце 94 предлагается учитывать максимальные уровни действия и тревоги, установленные в приложении 1 к Правилам производственной практики, т. е., для асептического производства. Опять нестерильное производство обошли вниманием.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Анна Каминская ООО «Онко Таргет» kaminskaya@oncotarget.pro	
	Вопрос к определению неблагоприятной тенденции. Будет рассматриваться только отклонение от уровня тревоги или действия? Не будет ли правильное неблагоприятной тенденцией называть три или пять отклонений подряд выше среднего значения, не дожидаясь достижения уровня тревоги? Не понятно, почему повторное обнаружение низких концентраций микроорганизмов ниже уровня предупреждения во время микробиологического мониторинга является неблагоприятной тенденцией. Что в этом случае понимается под уровнем предупреждения?	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

П. 40	Не понятно, какие методы нужно валидировать. Все перечисленные в статье? Какие критерии приемлемости для этих методов нужно устанавливать? Какие валидационные параметры выбрать? Какая должна быть методика валидации этих методов? Как валидировать метод аспирации и седиментации? Какой критерий приемлемости установить для восстановления микроорганизмов для метода смыва – 50 %? 30 %? Аналогично непонятно, какие критерии нужно выбрать для валидации метода контактных пластин.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
П. 49	Лучше указать наименьший промежуток времени, в течение которого нужно провести испытание, а уже сверх этого времени проводить валидацию.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
П. 104	Уровни тревоги и действия пересматривать раз в год крайне неудобно, так как они указываются в регламентах на продукцию. Нужно анализировать тренды и иметь процедуру, описывающую выход за тренд, и отдельно прописанные действия при превышении уровня тревоги и действия.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта. Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
П. 94	Не прописано нормирование для отбора методом смылов, контактных пластин, воздуха. В приложении 1 указаны только нормы по количеству микроорганизмов. Не прописаны нормы по содержанию грибов, спорных микроорганизмов.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
П. 112	Необходимо указать нормирование, допустимое для различных классов чистоты.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Наталья Харченко nharchenko@berlin-chemie.com	
	В настоящее время Евразийский Экономический Союз (EAEU) разрабатывает проект объединенных указаний по микробиологическому мониторингу производству пищевой среды. Данные указания, которые в настоящее время проходят публичные обсуждения, имеют целью охват как стерильных, так и нестерильных лекарственных	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	средств. С нашей точки зрения, данный подход представляет значительные потенциальные риски, как для иностранных производителей, так и для регуляторных органов. Он радикально противоречит таким установленным международным практикам, как Правила Надлежащей Производственной Практики EU GMP и FDA GMP, в которых приведены четкие, а иногда даже чрезмерно дублируемые указания для этих двух фундаментально отличающихся категорий продуктов.	
	Риски для иностранных производителей: Для иностранных производителей, особенно для тех, чьи производства размещены в Евросоюзе, особую озабоченность вызывает потенциальное приложение требований по стерильности к нестерильным продуктам. К чему это может привести: Чрезмерное техническое усложнение и неоправданные затраты: Объединенные указания, вероятно, имеющие целью полное покрытие, неизбежно приведут к более жестким требованиям стерильного производства. Как указывалось в недавнем пересмотренном Приложении 1 к EU GMP (также недавно одобренным в EAEU), при производстве стерильных продуктов требуется высокий уровень контроля окружающей среды (например, помещения класса чистоты А, В, С, D), специальная униформа для персонала, строжайший мониторинг показателей окружающей среды (с очень низкими или нулевыми уровнями для жизнеспособных и нежизнеспособных частиц), и надежные методы валидации асептического процесса. Если эти требования будут частично или даже косвенно применены к производству нестерильных продуктов, иностранных производителей ждет следующее Запретительные меры по капитальным инвестициям: Обновление существующих нестерильных производств для их соответствия более высоким классификационным требованиям по	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	чистоте (например, ISO 8 для нестерильных производств в сравнении с ISO 5 для стерильных производств категории А) вызовет неизбежные значительные вложения в системы отопления, вентиляции и кондиционирования (HVAC), конструкцию чистых помещений, специализированное оборудование, и обновленные протоколы по очистке / дезинфекции. Все это представляет значительное финансовое бремя. Возрастание затрат на оперативное обслуживание: К ним относятся затраты на более частый мониторинг показателей окружающей среды, более длительные процедуры обучения и повышения квалификации персонала, повышение коммунальных затрат для поддержания заданной классификации помещений, и потенциально более частые исследования в связи со снижением показателей предельных предупреждений для нестерильных помещений. Это напрямую повлияет на наши практические результаты.	
	Конкурентные недостатки: Производители, производящие, главным образом, нестерильные продукты, могут понести значительные финансовые потери в сравнении с теми производителями, которые функционируют в регуляторных рамках, дифференцирующих эти требования, что потенциально разрушает их конкурентоспособность на рынке EAEU.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Игнорирование связанного с рисками подтверждения: В Евросоюзе мы часто используем надежную систему Управления рисками по качеству (QRM) для подтверждения наших программ по мониторингу окружающей среды для нестерильных продуктов, концентрируясь на предотвращении появления болезнетворных микроорганизмов и на контроле биологической нагрузки, когда достигаются критические значения. Что касается объединенных указаний, они могут оказаться чрезмерно директивными, ограничивающими возможность применить специализированный,	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	основанный на риске подход, даже при получении научно подтвержденных результатов, соответствующих требованиям международных стандартов. Подобный жесткий подход не всегда оказывается эффективным или научно обоснованным.	
	Отсутствие специфичности и неопределенность: Попытка объединить и стерильные, и нестерильные лекарственные средства в одном документе может привести к выдаче генерализованных заключений в отсутствии подробностей, критически важных для соответствия требованиям GMP. Эта неопределенность вызовет следующие: Разнообразие интерпретаций среди стран-участниц EAEU: Разные национальные надзорные органы в рамках EAEU (например, в России, Казахстане, Беларуси, Армении, Кыргызстане) могут по-разному интерпретировать расплывчатые формулировки, что приведет к противоречивым результатам инспекции и отсутствию прогнозируемых путей соответствия для иностранных производителей, функционирующих в рамках Союза. Это создает для нас неопределенность.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Увеличение показателей аудиторских проверок и задержки: Производителям придется сражаться за демонстрацию соответствия требованиям, что приведет к увеличению показателей контроля в ходе проверок, неизбежно влечет расширение исправительных и предупредительных действий (в планах CAPA), и потенциально задерживает одобрение продукта или его выход на рынок. Время – деньги, вы ведь знаете.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Неправильное применение показателей контроля: Не имея четко обозначенных границ, производители могут либо недооценить критические аспекты нестерильных производств (например, для продукции, чувствительной к Burkholderia ceracia complex, или к другим болезнетворным микроорганизмам) или переоценить	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	некритические аспекты, что приведет к неэффективности и неоправданным затратам. Повышение сложности Стратегии Контроля за Загрязнениями (CCS): Поскольку комплексная Стратегия Контроля за Загрязнениями (CCS) является ключевым элементом современной GMP, особенно, усиленной положениями Приложения 1 к EU GMP, объединение требований к нестерильным и стерильным продуктам в один документ может сделать систему CCS громоздкой и неудобной для управления. К чему это может привести: о Нагрузка на документацию: У иностранных производителей, особенно у тех, которые имеют диверсифицированное портфолио продуктов, возникнет необходимость разрабатывать и поддерживать чрезвычайно усложненную систему CCS, учитывающую нюансы как стерильных, так и нестерильных показателей окружающей среды, что потенциально увеличивает документооборот без соответствующей пользы для снижения риска для нестерильных продуктов.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Вызовы для повышения квалификации и компетенции персонала. Для квалифицированного персонала, занятого в мониторинге показателей окружающей среды в стерильных помещениях, требуется наличие специализированных знаний асептических техник, навыков поведения в чистых помещениях, и умений интерпретировать очень низкие микробные показатели. В случае, если это повышение квалификации будет прямой или косвенно распространено на персонал, занятый в нестерильных помещениях, это может привести к следующему: Неоправданные затраты на обучение: Инвестирование в обучение для достижения статуса работы в стерильных помещениях для всего штата микробиологического производства, даже если они заняты, главным образом, работой в нестерильных помещениях.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	Путаница и ошибки: Четко разграниченные принципы контроля биологической нагрузки для нестерильных продуктов в сравнении с правилами абсолютной стерильности для стерильных продуктов могут стать неясными, что потенциально может привести к ошибкам при отборе образцов, анализе или интерпретации результатов.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Риски для иностранных регуляторов: С точки зрения таких иностранных регуляторов, как регуляторные органы на территории Европейской Экономической Зоны, эта инициатива EAEU также может представить значительные проблемы:	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Отклонение от международных норм и сложность при гармонизации: Основные глобальные регуляторы (например, EMA, FDA, WHO, PIC/S) поддерживают четко разграниченные указания для стерильного и нестерильного производства. Объединенные указания EAEU могут представлять значительные несоответствия, что делает затруднительным для иностранных регуляторов оценку предприятий, соответствующих требованиям EAEU, или признание сертификатов EAEU GMP. Это может повлечь задержки в соглашениях по взаимному признанию и усложнить международные торговые связи, что может навредить глобальной торговле.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Увеличение вложенных усилий: Иностранные регуляторы могут потребовать более подробную информацию или проведение более обширных полевых проверок в отношении продуктов, происходящих из EAEU, если их указания не будут соответствовать международным признанным надлежащим практикам. Всем вовлеченным лицам придется больше работать.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Проблемы при регуляторной оценке и инспекциях: Эффективная инспекция требует экспертного знания при аудите и стерильного, и нестерильного производства. Объединенные указания EAEU могут	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	вынуждать инспекторов стать экспертами по обоим производствам, что трудно достижимо и трудно поддерживать. Это может привести к следующему: Ненадежное качество инспекции: Инспекторы могут проглядеть критические нюансы в одной сфере и переоценить важность менее критических нюансов в другой сфере, что может привести к менее эффективному регуляторному надзору. Продление инспекций: Необходимость более широкого охвата в потенциально неоднозначной сфере в рамках единого документа может вызвать удлинение сроков инспекций и возрастание нагрузки, как на инспекторов, так и на инспектируемые площадки. Субъективность в интерпретации результатов: Присущая единому документу неопределенность может привести к субъективной интерпретации результатов инспекторами, что затруднит для иностранных производителей вероятность прогнозирования ожидаемых результатов.	
	Потенциальные непредусмотренные последствия в сфере здравоохранения: Смещение фокуса со стерильности продукта. Парадоксально, но при попытке охватить всё, указания единого документа могут непреднамеренно понизить критические и четкие требования к производству стерильной продукции. Это может привести к менее строгому подходу к контролю за загрязненными, когда абсолютна стерильность является доминирующей, и потенциально повысить риски по безопасности для пациентов.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Неправильное распределение ресурсов: Если указания предлагают чрезмерный контроль за нестерильной продукцией, это может привести к чрезмерно оценке показателей окружающей среды, что, не снижая пропорционально риски,	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	потенциально уводит распределение ресурсов (финансы, персонал, время) от более критичных по качеству и безопасности аспектов.	
	Риски для инспекторов ЕАЕУ: Даже для собственных инспекторов ЕАЕУ, проект объединенных указаний по микробиологическому мониторингу стерильной и нестерильной производственной среды представляет определенные и значительные проблемы: Повышение сложности и нагрузки при экспертизе: Инспекторы должны обладать одинаково глубокими и всеобъемлющими знаниями всех тонкостей и различий в отношении требований как к стерильному, так и нестерильному производству. Это, в частности, касается: Стерильность: валидация асептических процессов, классификация чистых помещений (стандарты ISO и правила EU GMP для категорий А, В, С, D), мониторинг окружающей среды (нормы содержания жизнеспособных и нежизнеспособных частиц, экспресс методы микробиологического анализа), стратегии контроля загрязнений, изоляторы / технология RABS, приготовление культуральных сред. Не стерильность: контроль биологической нагрузки, тестирование болезнетворных организмов, качество водной системы, валидация процесса очистки для многофункциональных производств, и разные принципы классификации окружающей среды (например, система HVAC в нестерильных помещениях). Проблемы с обучением и последствия: Разработка и поддержание настолько обширного и глубокого уровня экспертизы для всего экспертного подразделения может представлять значительную проблему. Специализированные программы повышения квалификации должны быть обширными и непрерывно обновляемыми, что потенциально приведет к нехватке действительно компетентных инспекторов или к снижению уровня экспертизы.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	Ненадежные применения: Не имея высокоспециализированных знаний, инспекторы могут столкнуться с повышением риска при применении строгих ограничений, разработанных для стерильных продуктов, для нестерильной окружающей среды, когда в этих строгих ограничениях нет необходимости, или, наоборот, могут просмотреть критические показатели контроля в сложных стерильных процессах из-за унифицированных положений.	
	Субъективность и ненадежность результатов инспекции: Двусмысленность интерпретации: Единый объединенный документ склонен к двусмысленности, поскольку стремится к широкому охвату разных профилей рисков и философий контроля. Это приводит к субъективной интерпретации результатов отдельными инспекторами и в разных странах-участницах EAEU.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Противоречивые результаты инспекции: Производители могут столкнуться с различными ожиданиями и результатами, в зависимости от мнения отдельного инспектора или страны-участницы EAEU, которые проводили аудиторскую проверку. Это приведет к утрате прогнозируемости в оценке соответствия и может скомпрометировать цель гармонизированного рынка EAEU.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Трудность в подтверждении отклонений: Если указания являются чрезмерно директивными в отношении подхода к охвату стерильных и нестерильных производств, для инспекторов может оказаться менее желательно принимать от производителей основанные на оценке рисков подтверждения отклонений от буквальных интерпретаций, даже если эти подтверждения научно обоснованы и соответствуют надлежащим международным практикам в отношении конкретного типа продукта.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Неэффективное распределение ресурсов: Удлинение времени проведения инспекций: Инспекторам может потребоваться потратить больше времени для инспекций в попытках	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	определить, какие разделы объединенных указаний применимы к какому-либо из многофункциональных производств, что потенциально удлинит время проведения инспекций и повышает нагрузку как на аудиторов, так и на производителя.	
	Смещение фокуса внимания: Время и ресурсы могут быть неэффективно растратчены при тщательном рассмотрении аспектов нестерильных производств с такой же интенсивностью, что и при изучении стерильных производств, что реально смещает фокус внимания с участков, где присутствуют критические риски для каждого типа продуктов. Это может привести к менее эффективному функционированию системы контроля в целом. о Возрастающие необходимости в пояснениях / переговорах после проведения инспекции: Вероятность недопонимания или несогласия между аудиторами и производителями в отношении интерпретации положений единого объединенного документа может возрастать, что приводит к большим затратам времени на дискуссии после проведения инспекции и на обсуждение планов CAPA.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Проблемы, возникающие при планировании и проведении инспекций по оценке рисков: Неэффективность инструментов по оценке рисков: В то время как в EAEU уже применяется подход, основанный на оценке рисков, при планировании инспекций, положения единого объединенного документа могут создать сложности для инспекторов при точной оценке и классификации конкретных микробиологических рисков, связанных с данной производственной площадкой (стерильное и нестерильное производство, или объединенное производство).	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Если в руководящем документе будут неточно обозначены различия. Трудность в классификации результатов: Инспекторам необходимо классифицировать несоответствия (критические, значительные, прочие), основанные на оценке риска для	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	качества продукта и безопасности для пациента. В случае единого объединенного документа, критерии подобной классификации могут стать менее понятными, особенно, если речь идет о разграничении воздействия незначительного отклонения в нестерильной окружающей среде в сравнении с потенциально критическим отклонением в стерильной окружающей среде.	
	Воздействие на международное признание и сотрудничество: Проблемы с доверием: Иностранные регуляторы (например, ЕМА, FDA, члены PIC/S), которые привыкли к разделным указаниям для стерильных и нестерильных продуктов, могут рассматривать объединенный документ ЕАЕУ как менее надежный или менее соответствующий положениям надлежащих международных практик. Это может повлиять на доверие к сертификатам GMP ЕАЕУ и помешать усилиям по взаимному признанию.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Возрастает необходимость в двусторонних аудитах: Если у международных организаций начнут возникать сомнения в отношении прозрачности или надежности объединенного документа ЕАЕУ, они станут менее доверять результатам аудиторских проверок ЕАЕУ, что потребует проведения более частых двусторонних аудитов производителей, осуществляющих поставки на оба рынка. Наши заключения: И в заключение, решение ЕАЕУ объединить указания по микробиологическому мониторингу стерильной и нестерильной производственной среды в единый документ несет существенные риски для всех участников процесса. Создаются риски неоправданной нагрузки на производителей нестерильных продуктов, усиливается неопределенность в интерпретации результатов, что мешает международной гармонизации, и потенциально компрометирует эффективность регуляторного контроля.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Более продуманный и согласованный на международном уровне подход, который мы горячо поддерживаем, включает в себя:	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

	Разработку фундаментальных указаний ЕАЕУ, в которых приведены общие принципы микробиологического контроля, применимого ко всем лекарственным продуктам.	
	Выпуск отдельных подробных приложений или особых указаний для стерильных и нестерильных производств лекарственных продуктов, в которых четко изложены различные требования к мониторингу производственной среды, классификации чистых помещений, контролю за персоналом, и к стратегиям контроля загрязнений для каждой категории. Это позволит обеспечить прозрачность и предотвратить неоправданное перенапряжение.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.
	Сильный упор на подходе, основанном на оценке рисков (QRM), который позволит производителям разработать конкретные программы по мониторингу производственной среды на основании критичности продукта, дизайна процесса, и научного обоснования, нежели следовать неоправданно унифицированному набору рекомендаций. Это будет эффективным и научно обоснованным. Подобный дифференцированный подход лучше обслуживает разнообразные потребности фармацевтической промышленности, обеспечивает прозрачность в регуляторных ожиданиях, способствует международному признанию, и, в конечном счете, поддерживает высокие стандарты качества продукта и безопасности пациентов и в пределах ЕАЕУ, и на глобальном уровне.	Замечание будет рассмотрено разработчиками проекта.

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Ч.М. Мамбеталиева

« 13 » августа 2025 г.