

ГЛАВА 2.7.3.

МИНИМАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К АСЕПТИЧЕСКОМУ ПРОИЗВОДСТВУ ВАКЦИНЫ

РЕЗЮМЕ

В данной главе приведены требования к асептическому производству и контролю качества ветеринарных вакцин в соответствии с Главой 1.1.8 Принципы производства ветеринарных вакцин и Главой 3.7.2 Минимальные требования к производству и контролю качества вакцин. Производители должны использовать рекомендации как основу для разработки специфических правил, адаптированных к их индивидуальным потребностям.

Производство вакцин должно осуществляться в чистых зонах с контролируемым входом для персонала, при наличии соответствующего оборудования и материалов. Чистые зоны должны поддерживаться в соответствии со стандартами чистоты и снабжаться воздухом, проходящим через фильтры соответствующей эффективности. Подготовка компонентов, продукта, а также фасовка должны осуществляться в отдельных зонах в пределах чистой зоны. На некоторых или всех стадиях производственные процессы проводятся асептическим методом.

Чистые зоны для производства вакцин классифицируются по четырем классам в зависимости от характеристик необходимого окружения. Каждая производственная процедура требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды, чтобы свести к минимуму риски контаминации продукта или материалов, с которыми производятся операции, микробами или частицами. Чтобы такие помещения соответствовали рабочим условиям, они должны быть спроектированы таким образом, чтобы достигать определенного уровня чистоты воздуха в оснащеном состоянии. Оснащенное состояние – это состояние, при котором все оборудование смонтировано и функционирует, помещение полностью укомплектовано производственным оборудованием, но при этом рабочий персонал отсутствует. Эксплуатируемое состояние – это состояние, при котором оборудование работает в установленном режиме с заданным числом работающего персонала. Эксплуатируемое состояние и оснащенное состояние должно быть определено для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

В главе приводятся специфические требования к качеству воздуха, использованию изоляторов, асептической подготовке, персоналу, проекту здания, оборудованию, санитарной обработке, переработке материалов, стерилизации и конечному изготовлению продукта.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К АСЕПТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКЕ

1. Принцип

Большинство вакцин представляют собой инъекции, стерильные или асептически приготовленные. Их производство должно соответствовать следующим дополнительным требованиям к асептической подготовке.

В ходе тестирования конечного продукта нельзя полагаться только на стерильность или другие аспекты качества.

2. Общие

- i) Производство вакцин должно осуществляться в чистых зонах, вход в которые оборудован воздушным шлюзом для персонала и/или для перемещения оборудования и материалов. Чистые зоны должны поддерживаться на уровне, соответствующем определенному стандарту чистоты. Воздух, поступающий в помещения, должен проходить через фильтры соответствующей эффективности.
- ii) Различные процедуры, включающие подготовку компонентов, приготовление продукта и фасовку, должны осуществляться в отдельных помещениях в пределах чистой зоны. Процедуры производства осуществляются в асептических условиях на некоторых или всех этапах.
- iii) Чистые зоны для производства вакцины классифицируют в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная процедура требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии, чтобы свести к минимуму риски контаминации продукта или материалов, с которыми производятся операции, микробами или частицами.
- iv) Чтобы соответствовать “эксплуатационному” состоянию данные помещения должны достигать определенных уровней чистоты воздуха в состоянии “оснащенности”. Оснащенное состояние – это состояние, при котором все оборудование смонтировано и функционирует, помещение полностью укомплектовано производственным оборудованием, но при этом рабочий персонал отсутствует. “Эксплуатируемое состояние” – это состояние, при котором оборудование работает в установленном режиме с заданным числом работающего персонала.
- v) “Эксплуатируемое” состояние и “оснащенное” состояние должно быть определено для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.
- vi) Для асептических препаратов различают четыре класса.
 - a) *Класс А*: локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например зоны фасовки, укупорки, вскрытия ампул и флаконов, соединения частей оборудования в асептических условиях. Обычно такие

условия обеспечиваются за счет станции с ламинарным потоком воздуха. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать однородную скорость воздуха в пределах от 0,36 до 0,54 м/с (рекомендуемое значение) в рабочем положении в незамкнутой чистой зоне. Поддержание однонаправленности воздушного потока должно быть продемонстрировано и валидировано.

В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах можно использовать однонаправленный поток воздуха и более низкую скорость потока.

- b) Класс В: для асептической подготовки и фасовки, является зоной, непосредственно окружающей зону Класса А.
- c) Класс С и D: чистые зоны для проведения менее критичных этапов в асептической подготовке.

3. Классификация чистых помещений и устройств для очистки воздуха

- i) Чистые помещения и устройства для очистки воздуха подлежат классификации в соответствии с EN ISO 14644-1. Классификацию необходимо отличать от мониторинга окружающей среды рабочего процесса. Максимально разрешенная концентрация взвешенных частиц в воздухе для каждого класса приведена в таблице ниже.

Максимально разрешенное число частиц на м³, размер которых равен или превышает указанный в таблице				
Класс	В состоянии простоя		В рабочем состоянии	
	0,5µм	5,0µм	0,5µм	5,0µм
А	3520	20	3520	20
В	3520	29	352000	2900
С	352000	2900	3520000	29000
Д	3520000	29000	Не определено	Не определено

- ii) В целях классификации в зонах класса А в каждом месте отбора проб необходимо отобрать пробу, минимальный объем которой составляет 1³ м. Для класса А классификацией взвешенных частиц является ISO 4.8 (как определено в ISO 14644-1), продиктованный пределом для частиц $\geq 5,0$ µм. Для класса В (в оснащем состоянии) классификацией взвешенных в воздухе частиц является ISO 5 для обоих рассматриваемых размеров частиц. Для класса С (как в оснащем, так и в эксплуатируемом состоянии) классификацией взвешенных в воздухе частиц является ISO 7 и ISO 8, соответственно. Для класса D (в оснащем состоянии) классификацией взвешенных в воздухе частиц является ISO 8. В целях классификации методология EN/ISO 14644-1 определяет как минимальное количество мест отбора проб, так и размер образцов на основании классового предела максимального размера частиц и метода оценки собранных данных.
- iii) В целях классификации используют портативные счетчики частиц с короткой трубкой для сбора проб воздуха по причине относительно более высокого уровня

преципитации частиц $\geq 5,0$ μm в дистанционных системах отбора проб с длинными трубками. В системах однонаправленного потока воздуха используются головки для изокинетического отбора проб.

- iv) Классификацию “В эксплуатируемом состоянии” можно показать в штатном режиме работы, в ходе смоделированных операций или во время наполнения средами, поскольку для этого требуется проведение симуляционных испытаний для наиболее неблагоприятного варианта развития событий. В EN ISO 14644-2 представлена информация об исследовании, необходимом для демонстрации непрерывного соответствия присвоенному классу чистоты.
- v) Чистые помещения и приборы для очистки воздуха в рабочем состоянии подвергаются постоянному мониторингу, в ходе всех наиболее значимых этапов производственного процесса, за исключением случаев, когда контаминанты в процессе могут повредить счетчик частиц или представлять угрозы, т.е. при наличии живых организмов. В таких случаях мониторинг во время операций по установке оборудования должен осуществляться до появления риска. Также мониторинг необходимо проводить и в ходе учений.
- vi) Система мониторинга взвешенных частиц может состоять из независимого счетчика частиц; сети последовательных точек отбора проб, связанных с единым счетчиком частиц посредством трубок; или из их комбинации.
- vii) Размер образца, отобранного в целях мониторинга с использованием автоматизированной системы, обычно является функцией частоты отбора проб используемой системы. Необязательно, чтобы объем образца был таким же, как используемый для формальной классификации чистых помещений и приборов для очистки воздуха.
- viii) Пределы по размерам частиц, приведенные в таблице для “оснащенного” состояния, должны быть достигнуты в течение короткого периода времени после “очистки”, который составляет 15-20 минут (нормативное значение), а автоматическом режиме после завершения операций.
- ix) Мониторинг зон класса С и D в эксплуатируемом состоянии должен проводиться в соответствии с принципом управления рисками при обеспечении качества. Требования и сигнал об опасности или предел, требующий принятия мер, зависят от природы проводимых операций, однако необходимо достигнуть рекомендуемого “периода чистки”.
- x) Другие характеристики, такие как температура и относительная влажность зависят от продукта и природы проводимых операций. Данные параметры не должны противоречить определенному стандарту чистоты.
- xi) Примеры операций, проводимых в различных классах, включают:

Класс	Примеры операций по асептической подготовке
A	Асептическая подготовка и фасовка
C	Подготовка растворов, подлежащих фильтрации
D	Обращение с компонентами после промывки

xii) Там где осуществляются асептические операции необходимо регулярно проводить мониторинг, используя такие методы как седиментационны пластины, волюметрический отбор проб воздуха и отбор проб с поверхностей (т.е. смывы и контактные пластины). Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны противоречить защите зоны. Результаты мониторинга учитываются при просмотре документации на партию выпускаемой готовой продукции. После критических операций мониторинг проводится также в отношении поверхностей и персонала. Дополнительный микробиологический мониторинг требуется и вне производственных операций, т.е. после валидации систем, мойки и санитарной обработки.

Рекомендуемые пределы для микробиологического мониторинга чистых зон в ходе их эксплуатации:

Рекомендуемые пределы по микробной контаминации^(а)				
Класс	Образец воздуха КОЕ/м ³	Седиментационная пластина (диаметр 55 мм) КОЕ/4 часа ^(b)	Контактная пластина (диаметр 55 мм) КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки Пяти пальцев КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(а)Данные значения являются приблизительными. (b) Индивидуальные седиментационные пластины могут подвергаться воздействию менее, чем 4 часа. КОЕ= колонеобразующие единицы

xiii) Для результатов микробиологического мониторинга и мониторинга частиц должны быть установлены соответствующие тревожные сигналы и пределы, требующие принятия мер. Если данные пределы превышены – операционные процедуры должны предписывать план корректирующих мероприятий.

4. Изолирующая технология

i) Использование изолирующей технологии для минимизации вмешательства человека в производственные зоны может привести к значительному снижению риска микробиологической контаминации асептически произведенной продукции из окружающей среды. Существует большое количество изоляторов и передаточных устройств различной конфигурации. Изолятор и фоновое оборудование должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствующие зоны можно было обеспечивать воздухом необходимого качества. Изоляторы изготавливают из различных материалов, более или менее устойчивых к проколам и утечке. Дизайн

передаточных устройств может варьировать от устройства с одной или двумя дверцами до полностью герметичных систем с механизмами стерилизации.

- ii) Передача материалов в зону/из зоны является одним из самых серьезных потенциальных источников контаминации. В целом, помещение внутри изолятора – это локальная зона для манипуляций, представляющих собой высокий риск, хотя признано, что рабочая зона внутри изолятора может быть организована и без однопоточного (ламинарного) потока воздуха.
- iii) Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конфигурации изолятора и его назначения. Среду необходимо контролировать, а для асептического производства, она должна как минимум соответствовать классу D.
- iv) Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (фон) изолятора, санитарную обработку изолятора, процесс передачи и целостность изолятора.
- v) Мониторинг должен проводиться в плановом порядке и должен включать тестирование изоляторов на утечки, а также тестирование системы с перчатками или рукавами.

5. Асептическая подготовка

- i) После промывки с компонентами следует обращаться в окружающей среде, соответствующей как минимум классу D. Манипуляции с исходными материалами и компонентами, если они в процессе не будут подвергаться стерилизации или фильтрации через фильтр, удерживающий микроорганизмы, должны проводиться в среде класса А с фоном класса В.
- ii) Приготовление растворов, которые в процессе должны проходить стерилизующее фильтрование, должно производиться в среде класса С; в противном случае – приготовление материалов и продуктов должно производиться в среде класса А с фоном класса В.
- iii) Обращение с асептически приготовленными продуктами и их фасовка должно проходить в среде класса А с фоном класса В.
- iv) Перед завершением процесса укупорки передачи частично закрытых контейнеров, сходных с теми, что используются при лиофилизации, следует осуществлять в среде класса А с фоном класса В, или в герметичных ящиках в среде класса В.

6. Специфические требования к персоналу, который работает в чистой зоне

- i) В чистой зоне должно находиться необходимое минимальное количество человек; это особенно важно во время асептического производства.

- ii) Весь персонал (включая тот, который имеет отношение к мойке и поддержанию технического состояния), который работает в такой зоне, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, релевантным для правильного производства вакцин. Обучение должно включать основы гигиены и базовые элементы по микробиологии. Когда необходимо привлечь внешний персонал, который не проходил такого обучения (т.е. подрядная строительная организация или организация по поддержанию технического состояния), необходимо проводить тщательное инструктирование и контроль.
- iii) Персонал, вовлеченный в подготовку материалов тканей животных или культур микроорганизмов, отличных от тех, которые используют в настоящее время в процессе производства, не должен входить в зону стерильных продуктов без соблюдения строгих и четко определенных процедур входа.
- iv) Определяющими являются высокие стандарты личной гигиены и чистоты. Персонал, вовлеченный в производство асептических препаратов, должен быть проинструктирован о том, что необходимо сообщать о любых условиях, которые могут вызвать выделение аномального числа или типов контаминантов; для этого желательно периодически проводить медицинские осмотры. Действия, которые должны быть приняты в отношении персонала, который может представлять чрезмерную микробиологическую опасность, определяются уполномоченным компетентным лицом.
- v) В чистой зоне запрещено ношение наручных часов, макияжа и украшений.
- vi) Переодеваться и принимать душ необходимо в соответствии с инструкциями, направленными на минимизацию контаминации одежды, предназначенной для чистой зоны, или проноса контаминантов в чистую зону.
- vii) Одежда и ее качество должны соответствовать производственному процессу и классу рабочей зоны. Одежду необходимо носить таким образом, чтобы защищать продукт от контаминации.
- viii) Описание одежды, необходимой для каждого класса, приведено ниже:
 - a) Класс D: Волосы и, при необходимости, борода должны быть покрыты. Необходимо надеть защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Необходимо принимать меры по предотвращению проникания любого загрязнения в чистую зону извне.
 - b) Класс C: Волосы и, при необходимости, борода и усы должны быть покрыты. Необходимо надеть комбинезон или раздельный костюм с брюками, с плотно прилегающими к запястьям манжетами и высоким воротником, а также соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц.

- c) Класс А/В: головной убор должен полностью покрывать волосы и, при необходимости, бороду и усы; головной убор должен заправляться за воротник костюма; для предотвращения выделения мелких частиц необходимо надеть маску. Необходимо надеть соответствующие стерилизованные не опудренные прорезиненные перчатки или одноразовые латексные перчатки, а также стерилизованную или прошедшую дезинфекцию обувь. Штанины должны быть заправлены в обувь, а рукава одежды - в перчатки. Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц, и должны задерживать частицы, отделяемые от тела.
- ix) Уличную одежду запрещено проносить в раздевалки, ведущие в помещения класса В и С. Все работники в зоне класса А/В в каждой рабочей сессии должны быть обеспечены чистой стерильной (стерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой. Во время операций необходимо регулярно дезинфицировать перчатки. Маски и перчатки подлежат замене как минимум каждую рабочую сессию.
- x) Чистка одежды для работы в чистой зоне и обращение с ней должно проходить таким образом, чтобы она не собирала дополнительные контаминанты, которые позже могут быть выделены. Данные процедуры должны проводиться в соответствии с письменными инструкциями. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Несоответствующая обработка одежды может повредить волокна и повысить риск отделения частиц.

7. Специфические требования к чистым зонам

- i) В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы минимизировать выделение или аккумуляцию частиц или микроорганизмов, а также чтобы иметь возможность многократно проводить мойку и дезинфекцию.
- ii) Чтобы снизить аккумуляцию пыли и облегчить мойку не должно быть никаких углублений, которые бы не поддавались мойке, а также минимум выступов, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть спроектированы таким образом, чтобы не было труднодоступных для мойки углублений; по этой причине раздвижные двери нежелательны.
- iii) Подвесной потолок должен быть герметичным, чтобы предотвратить контаминацию из пространства над ним.
- iv) Трубы, вент канал и другие коммуникации должны быть установлены таким образом, чтобы не было углублений, разгерметизированных отверстий и поверхностей, которые сложно чистить.

- v) Раковины и дренажи запрещены в помещениях класса А/В, используемых для асептического производства. В других зонах между машиной или раковиной и дренажем должен иметься разрыв в воздухе. Дренажи на полу в чистых помещениях более низкого класса должны быть оснащены желобами или перегородками, предотвращающими проход воды обратно в систему водоснабжения.
- vi) Раздевалки должны быть спроектированы как тамбур-шлюз и использоваться как физический разделитель между различными этапами переодевания, чтобы минимизировать вероятность контаминации защитной одежды микробами или частицами. Они должны тщательно продуваться очищенным воздухом. Последняя часть раздевалки, в оснащённом состоянии, должна быть такого же класса, как и зона в которую она ведет. Иногда желательно использовать отдельные раздевалки для входа в чистую зону и выхода из нее. Устройства для мытья рук необходимо устанавливать только в самом начале раздевалок.
- vii) Двери воздушного шлюза не должны открываться одновременно. Для предотвращения открытия более чем одной двери за раз необходимо наличие системы блокировки, системы визуального и звукового обнаружения и оповещения.
- viii) Подача очищенного воздуха должна поддерживать положительное давление по отношению к окружающим зонам более низкого класса в условиях эксплуатации и обеспечивать поток воздуха, необходимый для эффективного обтекания зоны. В прилегающих помещениях различных классов давление воздуха должно иметь перепад 10-15 Па (рекомендуемое значение). Особое внимание следует уделять защите зоны наивысшей степени риска, которая является непосредственной окружающей средой, с которой контактирует продукт и очищенные компоненты, контактирующие с продуктом. При работе с некоторыми материалами, например, живыми вирусами и бактериями, многие рекомендации относительно подаваемого воздуха и разности давления должны быть модифицированы. Для некоторых операций может потребоваться деконтаминация помещений и обработка воздуха, выходящего из чистой зоны.
- ix) Необходимо показать, что направления потоков воздуха не представляют собой риск контаминации, т.е. необходимо удостовериться в том, что в зону повышенного для продукта риска с потоками воздуха не попадают частицы от человека, операций или оборудования.
- x) На случай неполадок в подаче воздуха должна быть предусмотрена система предупреждения. Датчики перепада давления воздуха должны быть установлены между зонами, где эти перепады имеют значение. Перепады давления должны регулярно регистрироваться или документироваться каким-либо другим способом.

8. Оборудование

- i) Конвейерная лента не должна проходить через перегородку между зонами класса А и В и производственной зоной более низкого класса чистоты, если только сама лента не подвергается постоянной стерилизации (т.е. в стерилизационном тоннеле).
- ii) Оборудование, фитинги и станции обслуживания должны быть спроектированы и установлены таким образом, чтобы операции, техническое обслуживание и ремонтные работы могли проводиться за пределами чистой зоны. Если требуется стерилизация, ее следует проводить после окончания обратной сборки.
- iii) Если при проведении технического обслуживания или ремонта оборудования, находящегося в чистой зоне, был нарушен уровень чистоты (стерильности), то перед возобновлением производства следует провести соответствующую очистку, дезинфекцию и/или стерилизацию этого оборудования (зоны).
- iv) Водоочистная станция и системы распределения воды должны быть спроектированы, сконструированы и технически обслуживаться таким образом, чтобы обеспечивать надежный источник воды соответствующего качества. Запрещено превышать их проектную мощность в ходе эксплуатации.
- v) Все оборудование, такое как стерилизаторы, системы подготовки и очистки воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы обработки, генерации, хранения и распределения воды подлежит валидации и плановому техническому обслуживанию; на их повторный ввод в эксплуатацию требуется разрешение.

9. Санитарная обработка

- i) Санитарная обработка чистых зон имеет практическую значимость. Чистые зоны подлежат тщательной очистке в соответствии с письменной программой. В случае применения дезинфицирующих средств не следует ограничиваться применением одного дезинфицирующего средства. Для обнаружения резистентных штаммов необходимо регулярно проводить мониторинг.
- ii) Необходимо проводить мониторинг в отношении дезинфицирующих и моющих средств на микробную контаминацию; растворы должны содержаться в предварительно обработанных контейнерах, храниться и иметь маркировку в соответствии со спецификацией и сроком годности. Дезинфицирующие и моющие средства, используемые в зонах класса А и В, должны быть простерилизованы перед использованием.

10. Подготовка

- i) Препараты микробиологического происхождения не должны изготавливаться или фасоваться в помещениях, предназначенных для производства других вакцин; однако, вакцины на основе мертвых организмов или бактериальных экстрактов могут

фасоваться, после инактивации, в тех же помещениях, что и другие стерильные медицинские продукты, после их соответствующей очистки.

- ii) Валидация асептической подготовки должна включать имитацию производственных процессов с использованием питательной среды (наполнение средами). Выбор питательной среды должен быть основан на форме выпуска продукта и избирательности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды к стерилизации.
- iii) Имитация процессов должна быть как можно более реально отражать процесс асептического производства и включать все критические последующие производственные этапы. Также она должна учитывать различные вмешательства, которые могут возникать в ходе обычного процесса производства, а также при наихудшем варианте развития событий.
- iv) Имитацию производственных процессов необходимо проводить, как первоначальную валидацию, т.е. в течение смены необходимо последовательно провести три успешных имитационных испытания. В дальнейшем их следует повторять через определенные интервалы времени, а также после любых существенных изменений в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, оборудовании, процессе или количестве смен. Обычно симуляционные испытания проводят дважды в год для каждой смены и процесса.
- v) Число контейнеров, используемых для наполнения средой, должно быть достаточно для проведения действенной оценки. Для маленьких партий число контейнеров для наполнения средой должно быть как минимум равно размеру партии. Целью является нулевой рост¹. Для любого размера партии характерны периодические случаи микробной контаминации, указывающей на низкий уровень загрязнения, которые необходимо расследовать. Расследование серьезных неисправностей должно включать изучение потенциального влияния на стерильность произведенных партий с момента последнего удачного наполнения средой.
- vi) Следует следить за тем, чтобы валидация не ставила под угрозу процесс производства.
- vii) Источники водоснабжения, оборудование подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному мониторингу на наличие химической или микробной контаминации и, в необходимых случаях, на эндотоксины. Необходимо вести записи результатов мониторинга и любых принятых мер.
- viii) Деятельность в чистой зоне и особенно во время проведения асептических операций должна быть сведена к минимуму, а перемещение персонала должно быть контролируемым и методическим, чтобы избежать чрезмерного отделения частиц и организмов по причине слишком интенсивных действий. Влажность и температура

¹ Обоснование по данной теме можно найти в руководстве PIC/S (PIC/S, 2014).

окружающей среды не должны быть слишком высокими, учитывая природу рабочей одежды, в которую одет персонал.

- ix) Микробиологическая контаминация исходных материалов должна быть в заранее установленных пределах. Спецификации должны включать требования к микробиологическому качеству, когда мониторинг указывает на соответствующую необходимость.
- x) В чистых зонах должно быть минимальное количество контейнеров и материалов, на поверхности которых могут появляться волокна.
- xi) С компонентами, контейнерами и оборудованием следует обращаться после окончательной очистки таким образом, чтобы они не были повторно контаминированы.
- xii) Промежуток времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также между их стерилизацией и использованием должен быть сведен к минимуму; должен быть установлен предельный срок, соответствующий условиям хранения.
- xiii) Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые для чистой зоны, где проводятся асептические работы, должны проходить стерилизацию и попадать в зону через стерилизационный аппарат, открываемый с двух сторон, герметично вмонтированный в стену, или другим способом, за счет которого достигается аналогичный результат (избежание контаминации). Невоспламеняющиеся газы должны проходить через фильтры, удерживающие микроорганизмы.
- xiv) Эффективность любой новой процедуры должна быть валидирована, а валидация должна быть подтверждена в установленные промежутки времени на основании истории эксплуатации или при внесении какого-либо серьезного изменения в процесс или оборудование.

11. Стерилизация

- i) Все процессы стерилизации должны быть валидированы. Особое внимание следует уделять тем случаям, когда принятый метод стерилизации не описан в данном издании Фармакопеи, или когда она проводится в отношении продукта, который представляет собой не просто водный или масляный раствор. Когда возможно, предпочтение стоит отдать тепловой стерилизации. В любом случае процесс стерилизации должен проводиться в соответствии с разрешением на продажу и производство.
- ii) Перед выбором метода стерилизации необходимо показать (с помощью физических измерений и биологических показателей, где это уместно) пригодность данного метода для данного продукта, а также его эффективность в достижении требуемых параметров стерилизации во всех частях загрузки каждого типа. Правильность проведения процесса необходимо валидировать в установленные сроки, как минимум

ежегодно, и при внесении значительных изменений в оборудование. Результаты должны регистрироваться.

- iii) Для эффективного проведения стерилизации весь материал подлежит необходимой обработке, а процесс должен быть разработан таким образом, чтобы обеспечить достижение такой эффективности.
- iv) Для всего процесса стерилизации должны быть установлены валидированные схемы загрузки.
- v) Биологические параметры следует считать дополнительным методом мониторинга стерилизации. Они должны храниться и использоваться в соответствии с инструкциями производителя, а их качество необходимо проверять с помощью положительных контролей. При использовании биологических индикаторов необходимо принимать серьезные меры предосторожности, чтобы избежать переноса микробной контаминации из них.
- vi) Следует четко определить меры по разграничению продуктов, прошедших и не прошедших стерилизацию. Каждая корзина, ящик или другое средство для переноски продуктов или компонентов должно быть должным образом маркировано с указанием названия материала, номера партии и указанием того, прошел ли данный предмет стерилизацию. Там где это уместно, можно использовать такое средство как автоклавная лента, чтобы показать прошла ли партия (или подпартия) стерилизацию. Однако такие средства не являются надежным показателем того, что лот фактически стерилен.
- vii) В отношении каждого цикла стерилизации должны иметься соответствующие записи по стерилизации. Их подтверждение является частью процедуры выпуска партии.

11.1 Тепловая стерилизация

- i) Каждый цикл тепловой стерилизации должен быть зарегистрирован в таблице “время/температура” достаточного масштаба или с помощью соответствующего оборудования, которое обладает подходящей точностью. Положение датчиков температуры, используемых для контроля и регистрации, должна быть определена в ходе валидации и, где применимо, проверено вторым независимым датчиком температуры, расположенном в том же месте.
- ii) Можно также использовать химический или биологический индикаторы, но они не должны замещать физические измерения.
- iii) Перед началом отсчета продолжительности стерилизации должно пройти достаточно времени, чтобы весь объем загрузки достиг требуемой температуры. Время стерилизации определяется для каждого вида загрузки.

- iv) После высокотемпературной фазы цикла тепловой стерилизации необходимо принять необходимые меры предосторожности, чтобы избежать контаминации стерилизованной загрузки при охлаждении. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующий с продуктом, должен пройти стерилизацию, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

11.1.1. Влажное тепло

- i) Для контроля процесса используется как температура, так и давление. Контрольные приборы должны быть независимы от инструментов мониторинга и диаграмм регистрирующих приборов. Если используются автоматизированные системы контроля и мониторинга – они должны быть валидированы, чтобы обеспечить соответствие критическим требованиям производства. Отказы системы и ошибки цикла должны регистрироваться системой и наблюдаться оператором. В ходе стерилизации показания независимого датчика температуры необходимо регулярно сверять с данными регистрирующего устройства. Что касается стерилизаторов с дренажем в дне камеры, иногда требуется регистрировать температуру в этом положении в ходе всего процесса стерилизации. Если цикл стерилизации включает фазу вакуумирования - необходимо регулярно проверять камеру на герметичность.
- ii) Объекты, подлежащие стерилизации, отличные от продуктов в герметичных контейнерах, должны быть завернуты в материал, который позволяет удаление воздуха и проникновение пара, и при этом предотвращает контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны подвергаться контакту со стерилизующим агентом при требуемой температуре в течение требуемого времени.
- iii) Следует следить за тем, чтобы пар, используемый для стерилизации, был соответствующего качества, а содержание добавок в нем было ниже уровня, при котором может возникнуть контаминация продукта или оборудования.

11.1.2. Сухое тепло

- i) Данный процесс предусматривает циркуляцию воздуха в камере и поддержание положительного давления для предотвращения попадания нестерильного воздуха. Входящий воздух должен проходить через HEPA фильтр. Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то при валидации следует провести испытание на эндотоксины.

11.2. Стерилизация радиацией

- i) Стерилизация радиацией проводится для стерилизации материалов и продуктов, чувствительных к теплу. Многие медицинские продукты и некоторые упаковочные материалы являются чувствительными к радиации, поэтому данный метод разрешен

только при экспериментальном подтверждении отсутствия ее отрицательного влияния на продукт. Ультрафиолетовое облучение обычно не подходит для стерилизации.

- ii) Во время процесса стерилизации необходимо измерять уровень радиации. Для этого используют дозиметры, независимые от мощности дозы, дающие количественное измерение дозы, получаемой самим продуктом. В загрузку должно быть помещено достаточное количество дозиметров, расположенных достаточно близко друг к другу, так чтобы в облучаемой зоне всегда был дозиметр. Пластиковые дозиметры должны использоваться в пределах сроков между калибровками. Их оптическую плотность необходимо измерять как можно быстрее после облучения. Коэффициент поглощения дозиметра необходимо считывать как можно быстрее после воздействия радиации.
- iii) В качестве дополнительного контроля можно использовать биоиндикаторы.
- iv) Процедуры валидации должны гарантировать учет возможных изменений плотности упаковки
- v) Процедуры обращения с материалами должны предотвращать смешивание облученных и необлученных материалов. Для того чтобы различать упаковку, прошедшую и не прошедшую облучение, необходимо использовать чувствительные к радиации цветные индикаторы.
- vi) Суммарная поглощенная доза излучения должна применяться в течение установленного времени.

12. Завершение

- i) Частично укупоренные лиофилизированные флаконы должны содержаться в условиях класса А все время до полной укупорки.
- ii) Контейнеры закрывают соответствующими валидованными методами. Все контейнеры, закрываемые плавлением, т.е. стеклянные или пластиковые ампулы, подвергаются исследованию на целостность. Образцы других контейнеров проверяются на целостность согласно соответствующим процедурам.
- iii) Система укупорки контейнеров для асептически наполняемых флаконов не является полностью целостной до тех пор, пока на укупоренный флакон не надет алюминиевый колпачок. Таким образом, надевать колпачки следует как можно быстрее после установки пробки.
- iv) Поскольку оборудование для герметизации флакона может генерировать большое количество нежизнеспособных частиц, оборудование должно находиться на отдельной станции, оснащенной соответствующей вытяжной системой.
- v) Герметизация может осуществляться, как асептический процесс с использованием стерилизованных колпачков, или как чистый процесс за пределами асептических

- работ. В последнем случае флаконы должны быть защищены условиями класса А до момента покидания асептической зоны производства, соответственно закупоренные пробкой флаконы должны быть защищены воздухом класса А до герметизации.
- vi) Флаконы с отсутствующей или смещенной пробкой должны быть отбракованы до герметизации. Там, где требуется вмешательство человека на станции закупорки, должна использоваться соответствующая технология, чтобы предотвратить прямой контакт с флаконами и минимизировать вероятность микробной контаминации.
 - vii) Наличие ограничивающих доступ барьеров и изоляторов может облегчить обеспечение требуемых условий и минимизировать прямое человеческое вмешательство в процесс закупорки.
 - viii) Контейнеры, герметизированные вакуумом, должны пройти проверку на сохранение вакуума по истечению достаточного, заранее установленного, периода времени.
 - ix) Наполненные флаконы с родительским продуктом необходимо проверять индивидуально на наличие посторонней примеси или другие дефекты. После того как проверка проведена визуальна, ее необходимо провести еще в подходящих и контролируемых условиях освещения и фона. Операторы, проводящие визуальные проверки, должны регулярно проходить проверку зрения, надевать очки, если у них плохое зрение, и иметь возможность делать частые перерывы во время работы. Если используются другие методы инспекции, процесс должен быть валидирован, а оборудование должно регулярно подвергаться проверкам эксплуатационные качества. Результаты должны быть зарегистрированы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (1999). ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness. International Organization for Standardization (ISO), www.iso.org.

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (2000). ISO 14644-2:2000. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1. International Organization for Standardization (ISO), www.iso.org.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S) (2014). Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Pharmaceutical Inspection Convention, PIC/S, Geneva, Switzerland. <http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>