



**НАСТАНОВА  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

---

**СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023  
(European Commission document C(2022) 5938 final, MOD)**

**Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України**

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ  
НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА.  
ДОДАТОК 1.  
ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

*Видання офіційне*

**Київ  
Міністерство охорони здоров'я України  
2023**



**НАСТАНОВА  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

---

---

**СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023  
(European Commission document C(2022) 5938 final, MOD)**

**Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України**

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ  
НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА.  
ДОДАТОК 1.  
ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

*Видання офіційне*

**Київ  
Міністерство охорони здоров'я України  
2023**

**ПЕРЕДМОВА**

- 1 **РОЗРОБЛЕНО:** Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»)
- 2 **ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ:**  
**О. Безугла**, канд. фарм. наук, **Р. Ісаєнко**, **М. Ляпунов**, доктор фарм. наук (керівник розробки), **Ю. Підпружников**, доктор фарм. наук, **Г. Радкевич**, **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук,
- 3 **ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ:** наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2023-05-29 № 981

Ця настанова відповідає документу Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Правила ЄС щодо належної виробничої практики для лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії. Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів»)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 Ця настанова розроблена згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених в національній стандартизації України
- 5 **НА ЗАМІНУ** Додатка 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 травня 2020 року № 1023).

---

**Право власності на цю настанову належить Міністерству охорони здоров'я України**

© Міністерство охорони здоров'я України, 2023

## ЗМІСТ

	С.
Інформація про документ Європейської Комісії С(2022) 5938 final «Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products»	IV
Національний вступ .....	VI
Сфера застосування .....	1
Нормативні посилання .....	1
Терміни та визначення понять .....	3
Позначення та скорочення .....	11
1 Пояснення щодо сфери застосування .....	12
2 Принципи .....	13
3 Фармацевтична система якості (PQS) .....	16
4 Приміщення .....	17
5 Обладнання .....	29
6 Системи постачання.....	31
7 Персонал .....	34
8 Виробництво та спеціальні технології .....	38
9 Моніторинг навколишнього середовища та процесів .....	67
10 Контроль якості (QC) .....	81
Додаток НА (довідковий) Бібліографія .....	84
Додаток НБ (довідковий) Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень .....	85

## Інформація про документ Європейської Комісії C(2022) 5938 final «Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products»

**Правові підстави для публікації детальних правил:** Стаття 47 Директиви 2001/83/ЄС про звід законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини та Регламент 2019/6 про звід законів Співтовариства щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії. Цей документ містить технічні рекомендації щодо принципів та правил належної виробничої практики (GMP) для лікарських засобів для людини, викладених у Директиві Комісії (EU) 2017/1572, Директиві 91/412/ЄЕС щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії та у Делегованому Регламенті Комісії (EU) 2017/1569 щодо досліджуваних лікарських засобів для людини та заходів з інспектування, що доповнює Регламент (EU) № 536/2014 стосовно клінічних випробувань.

Цей додаток призначений для допомоги національним уповноваженим органам у застосуванні законодавства ЄС. Тільки Суд Європейського Союзу уповноважений авторитетно тлумачити законодавство ЄС.

**Статус документа:** Перегляд Додатка 1 у версії 2007 року.

### Історія документа:

Попередня версія від 30 травня 2003 р.	введено в дію з вересня 2003 р.
Перегляд з метою узгодження таблиці класифікації чистих приміщень, включення положень щодо моделювання із застосуванням середовищ, моніторингу мікробного забруднення та закупорювання флаконів	листопад 2005 р. – грудень 2007 р.
Дата введення в дію та заміна попередньої версії	01 березня 2009 р. / 01 березня 2010 р. <i>Примітка:</i> Положення щодо закупорювання флаконів введено в дію з 01 березня 2010 р.

**Підстави для змін:** Робоча група інспекторів GMP/GDP та Комітет PIC/S спільно рекомендують переглянути поточну версію Додатка 1, що стосується виробництва стерильних лікарських засобів, щоб відобразити зміни в регуляторній сфері та виробництві. Нова настанова має містити роз'яснення того, як виробники можуть скористатися новими можливостями, що впливають із застосування поглибленого розуміння процесу, використовуючи інноваційні інструменти, як описано в настановах ICH Q9 і Q10.

При перегляді додатка 1 також слід враховувати відповідні зміни в інших розділах і додатках GMP, а також в інших нормативних документах. Перегляд настанови буде спрямований на усунення двозначності та невідповідностей, а також враховуватиме розвиток технологій.

### Кінцевий термін введення в дію:

- 25 серпня 2023 року: через один рік з дати публікації в томі 4 Eudralex;
- 25 серпня 2024 року: через два роки з дати публікації в томі 4 Eudralex стосовно пункту 8.123.

## Анотований зміст документа

<b>Розділ</b>	<b>Загальний опис</b>
1. Сфера застосування	Зазначено додаткові сфери (окрім стерильної продукції), де можна застосовувати загальні принципи, викладені в цьому додатку.
2. Принципи	Загальні принципи, що застосовуються до виробництва стерильної продукції.
3. Фармацевтична система якості (PQS)	Підкреслено специфічні вимоги PQS, що стосуються стерильної продукції.
4. Приміщення	Загальні правила щодо спеціальних потреб стосовно дизайну приміщень, а також вказівки щодо кваліфікації приміщень, включаючи використання бар'єрної технології.
5. Обладнання	Загальні правила щодо дизайну та експлуатації обладнання.
6. Системи постачання	Правила щодо особливих вимог до систем постачання, таких як системи постачання води, газу та вакууму.
7. Персонал	Правила щодо вимог до спеціальної підготовки, знань та навичок. Також надані рекомендації щодо кваліфікації персоналу.
8. Виробництво та спеціальні технології	Положення щодо підходів до процесів в асептичних умовах та процесу кінцевої стерилізації. Правила щодо підходів до стерилізації продукції, обладнання та компонентів пакування. Також положення стосовно різних технологій, таких як ліофілізація та формування-заповнення-герметизація, коли застосовують специфічні вимоги.
9. Моніторинг навколишнього середовища та процесів	Цей розділ відрізняється від розділу 4 тим, що викладені тут положення стосуються поточного рутинного моніторингу щодо дизайну систем і встановлення рівнів попередження, меж, що потребують вживання заходів, а також огляду даних про тенденції. Розділ також містить положення стосовно вимог до моделювання процесу в асептичних умовах (APS).
10. Контроль якості (QC)	Положення щодо деяких специфічних вимог до контролю якості, що стосуються стерильної продукції.
11. Глосарій	Пояснення специфічних термінів.

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів» прийнята методом перекладу і частково модифікована відносно нормативного документа Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» [1], де це пов'язано з законодавством України та сферою застосування цієї настанови.

Організація, відповідальна за цю настанову в Україні, – Міністерство охорони здоров'я України.

Цю настанову прийнято на заміну додатка 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [2], що обумовлено актуалізацією додатка 1 Настанови з GMP ЄС [1].

Ця настанова містить положення, що відповідають законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі редакційні зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами, сферою застосування цієї настанови та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені вертикальною рискою на березі сторінки, а у разі зміни або доповнення одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

– титульний аркуш цієї настанови оформлений за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [3];

– порівняно з документом Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» назву цієї настанови дано згідно з законодавством України: «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів». Груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова, додатково введено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4]. Згідно із законодавством України у назві цієї настанови виключено зазначення правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі та тому 4 цих правил;

– позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5];

– додатково введені такі структурні елементи, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні позначення», «Терміни та визначення понять», «Позначення та скорочення», а також довідкові національні додатки: додаток 4Н «Бібліографія» і додаток 5Н «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень», які оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 [4] та ДСТУ 1.7-2015 [3]. Замість розділу 11 «Glossary» введено розділ «Терміни та визначення понять», в якому терміни наведені в тій самій послідовності як і в розділі 11 «Glossary». Структурні елементи «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначення та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [4]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів відповідно до документа Європейської Комісії C(2022) 5938 final [1]. В кінці настанови наведено ключові слова згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– розділ 11 «Glossary» документа Європейської Комісії C(2022) 5938 final [1] замінено на розділ «Терміни та визначення понять», в якому терміни наведені в тій самій послідовності як і в розділі 11 «Glossary»;

– в розділі «Нормативні посилання» наведено бібліографічний опис наведених в цій настанові нормативних документів та нормативно-правових актів, що стосуються лікарських засобів для людини. В розділі «Нормативні посилання» в національних поясненнях додатково наведено переклад назв міжнародних нормативних документів та нормативно-правових актів українською мовою [3, 4]. В розділі «Нормативні посилання» додатково наведений бібліографічний опис тих нормативних документів МОЗ, які гармонізовані із міжнародними НД, зазначеними у тексті документа Європейської Комісії [1]. В тексті цієї настанови на них зроблено посилання поряд з посиланнями на міжнародні НД. Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах «Національний вступ» та «Терміни та визначення понять» додатково наведено в додатку НА «Бібліографія»;

– усі редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у розділі «Національний вступ» та додатку НБ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

В цій настанові встановлено положення стосовно належної практики виробництва стерильних лікарських засобів. Ця настанова входить до системи нормативних документів МОЗ.

Цю настанову регулярно переглядатимуть відповідно до актуалізації нормативного документа Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» [1].



# НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

---

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Належна виробнича практика.**

### **Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів**

#### **MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE STANDARDIZATION MEDICINAL PRODUCTS**

**Good Manufacturing Practice.**

#### **Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products**

---

Чинна від 2023-\_\_ - \_\_

### **СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ**

В цій настанові установлені положення належної виробничої практики стерильних лікарських засобів для людини.

Ця настанова застосовна до виробництва стерильних лікарських засобів, що виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до стерильних лікарських засобів, що імпортують в Україну.

Цю настанову застосовують для побудови фармацевтичної системи якості та організації серійного виробництва стерильних лікарських засобів; для проектування, будівництва, реконструкції та технічного оснащення підприємств-виробників стерильних лікарських засобів.

Ця настанова поширюється на підприємства, що серійно виробляють стерильні лікарські засоби в Україні, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також на відповідні підприємства-виробники стерильної продукції, що імпортується в Україну.

Ця настанова придатна для організації виробництва стерильних лікарських засобів згідно з принципами та правилами GMP, а також для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації виробничих дільниць на відповідність GMP та ліцензування виробництва стерильних лікарських засобів.

### **НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ**

У цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:

Настанова 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Державна Фармакопея України

**Національне пояснення.** До розділу «Нормативні посилання» включено нормативні документи (НД) МОЗ, що були гармонізовані з відповідними міжнародними НД, на які є посилання в документі Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products», з яким гармонізовано цю настанову.

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use

**Національне пояснення.** EudraLex. – Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Правила ЄС щодо належної виробничої практики для лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії

ISO 14644-1:2015(E) Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration

**Національне пояснення.** ISO 14644-1:2015(E) Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища – Частина 1: Класифікація чистоти повітря за концентрацією частинок

EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011

**Національне пояснення.** EMA/INS/GMP/79766/2011 Управління ризиками для якості (ICH Q9), 31 січня 2011

EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011

**Національне пояснення.** EMA/INS/GMP/79818/2011 Фармацевтична система якості (ICH Q10), 31 січня 2011

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

**Національне пояснення.** Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 року про збір законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини.

Commission Directive (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use

**Національне пояснення.** Директива Комісії (ЄС) 2017/1572 від 15 вересня 2017 року, що доповнює Директиву 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, щодо принципів і правил належної виробничої практики лікарських засобів для людини

Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Text with EEA relevance)

**Національне пояснення.** Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради ЄС від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, що скасовує Директиву 2001/20/ЄС (Текст стосується ЕЕА)

Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections

**Національне пояснення.** Делегований регламент Комісії (ЄС) 2017/1569 від 23 травня 2017 р., що доповнює Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради ЄС стосовно визначення принципів та правил належної виробничої практики для досліджуваних лікарських засобів для людини та заходів щодо інспекцій

## ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1].

### **Шлюз** (*airlock*)

Замкнутий простір з дверима, що блокуються, сконструйований для підтримання контролю тиску повітря між суміжними приміщеннями (як правило, з різними класами чистоти повітря). Призначення шлюзу – запобігти потраплянню твердих частинок і мікроорганізмів з зони нижчого класу чистоти.

### **Межа, що потребує вживання заходів** (*action limit*)

Встановлений відповідний критерій (наприклад, гранична кількість мікроорганізмів або частинок у повітрі), перевищення якого має ініціювати відповідне розслідування та здійснення коригувальної дії на підставі цього розслідування.

### **Рівень попередження** (*alert level*)

Встановлений відповідний критерій (наприклад, гранична кількість мікроорганізмів або частинок у повітрі), що є завчасним попередженням про потенційне відхилення від нормальних робочих умов і валідованого стану і не обов'язково є підставою для коригувальних дій, але ініціює відповідну перевірку та подальші заходи для вирішення потенційної проблеми. Рівні попередження встановлюють на основі рутинних даних і даних про тенденції при кваліфікації та періодично переглядають. Рівень попередження може ґрунтуватися на ряді параметрів, включаючи несприятливі тенденції, окремі відхилення поза встановлену межу та повторювані випадки.

### **Виготовлення/обробка в асептичних умовах** (*aseptic preparation / processing*)

Поводження зі стерильною продукцією, контейнерами та/або пристроями в контрольованому середовищі, в якому регулюють подачу повітря, матеріалів та доступ персоналу для запобігання контамінації мікробами, ендотоксинами/пірогенами та частинками.

### **Моделювання процесу в асептичних умовах** (*aseptic process simulation – APS*)

Моделювання повного виробничого процесу в асептичних умовах з метою перевірки здатності процесу гарантувати стерильність продукції. Включає всі операції в асептичних умовах, пов'язані з рутинним виробництвом, наприклад, монтаж обладнання, процеси виготовлення препарату, наповнення, ліофілізації та герметизації, в міру необхідності.

### **Асептика** (*asepsis*)

Контрольований стан, який досягли шляхом забезпечення асептичних умов у робочій зоні і виконання робіт таким чином, щоб виключити мікробну контамінацію оброблюваної стерильної продукції.

### **Випробування на затримання бактерій** (*bacterial retention testing*)

Це випробування проводять для підтвердження того, що фільтр здатний видаляти бактерії з газу або рідини. Як правило, тест проводять з вико-

ристанням стандартного мікроорганізму, такого як *Brevundimonas diminuta* при мінімальній концентрації  $10^7$  КУО/см<sup>2</sup>.

**Бар'єр (*barrier*)**

Фізична перегородка, що забезпечує захист зони обробки в асептичних умовах (як правило, класу А), відокремлюючи її від навколишнього середовища. В таких системах часто повністю або частково використовують бар'єрні технології, відомі як RABS або ізолятори.

**Мікробне забруднення/мікробне навантаження (*bioburden*)**

Загальна кількість мікроорганізмів, що пов'язана з певним об'єктом, таким як персонал, виробниче середовище (повітря і поверхні), обладнання, пакувальні матеріали для продукції, сировина (включаючи воду), матеріали, проміжна продукція, або готова продукція.

**Біо-деконтамінація (*bio-decontamination*)**

Процес усунення життєздатних мікроорганізмів шляхом застосування спороцидних хімічних речовин.

**Біологічні індикатори (*biological indicators – BI*)**

Популяція мікроорганізмів, інокульованих у відповідне середовище (наприклад, розчин, контейнер або закупорювальний засіб) і розміщених у стерилізаторі або завантаженні, або приміщенні для визначення ефективності циклу стерилізації або дезінфекції шляхом фізичної або хімічної обробки. Тест-мікроорганізм обирають і валідують з урахуванням його стійкості до даного процесу. Якість поставленої серії біологічного індикатора визначають на підставі D-числа, кількості мікроорганізмів і чистоти.

**Видування-наповнення-герметизація (*blow-fill-seal – BFS*)**

Технологія, що передбачає формування контейнерів з термопластичного грануляту, наповнення їх препаратом та подальше запаювання у безперервному, інтегрованому, автоматичному режимі. Двома найпоширенішими типами машин для BFS є човникові (з відрізанням паризона) і ротаційні (закритий паризон).

**Виробництво за принципом кампаній (*campaign manufacture*)**

Послідовне виробництво декількох серій того ж самого препарату протягом певного часу із суворим дотриманням встановлених і валідованих заходів контролю.

**Класифікована зона (*classified area*)**

Зона, де розміщено декілька чистих приміщень (див. визначення терміна «чисте приміщення»).

**Очищення (*cleaning*)**

Процес видалення забруднення, наприклад, залишків продукції або залишків дезінфікуючих засобів.

**Чиста зона (*clean area*)**

Зона, що відповідає певним нормам чистоти стосовно кількості частинок і мікроорганізмів і, як правило, містить декілька об'єднаних чистих приміщень.

**Чисте приміщення (*cleanroom*)**

Приміщення, що спроектували, обслуговують і контролюють таким чином, щоб запобігти контамінації лікарських засобів частинками і мікроорганізмами. У такому приміщенні має забезпечуватись і регулярно відтворюватись відповідний рівень чистоти повітря.

**Класифікація чистих приміщень (*cleanroom classification*)**

Метод оцінки рівня чистоти повітря відповідно до специфікації для чистого приміщення або обладнання для чистого повітря шляхом вимірювання загальної концентрації частинок.

**Кваліфікація чистих приміщень (*cleanroom qualification*)**

Метод оцінки рівня відповідності класифікованого чистого приміщення або обладнання для чистого повітря своєму призначенню.

**Закрита система (*closed system*)**

Система, де продукт не піддається впливу навколишнього середовища. Зокрема, цього можна досягти шляхом використання ємностей для сипучих продуктів (наприклад, резервуари або мішки), що з'єднані одна з одною в єдину систему за допомогою труб або шлангів; у разі використання для стерильної продукції всю систему після з'єднання піддають стерилізації. Прикладами таких систем можуть бути (але не обмежуючись цим переліком) повномасштабні системи багаторазового використання, наприклад, використовувані при виробництві діючих речовин, або одноразові системи пакетів і колекторів, наприклад, використовуваних при виробництві біологічних препаратів. Закриті системи не відкриваються до завершення операції. Використання терміну «закриті системи» в цьому додатку не стосується таких систем, як бар'єрні системи (RABS) або ізолятори.

**Колонієутворююча одиниця (КУО) (*colony forming unit – CFU*)**

Термін з мікробіології, що означає одиничну колонію, яку можна виявити, і яка походить від одного або декількох мікроорганізмів. Кількість колонієутворюючих одиниць, як правило, виражають як КУО/мл для проб рідин, КУО/м<sup>3</sup> для проб повітря і КУО/проба для проб на твердому середовищі, наприклад, осаджувальних чашках або контактних пластинах.

**Контамінація/забруднення (*contamination*)**

Небажане потрапляння домішок мікробіологічного походження (кількість і тип мікроорганізмів, пірогенів) або сторонніх частинок у сировину, проміжну продукцію, діючу речовину або лікарський засіб під час виготовлення, відбору проб, пакування або перепаккування, зберігання або транспортування, що може негативно вплинути на якість продукції.

**Стратегія контролю контамінації (*contamination control strategy – CCS*)**

Запланований комплекс заходів для контролю мікроорганізмів, ендотоксинів/пірогенів і частинок, який ґрунтується на поточному розумінні продукту і процесу, що забезпечує ефективність процесу і якість продукції. Контроль може включати параметри та показники, що стосуються діючою речовини, допоміжних речовин, матеріалів та компонентів лікарського засобу, умов експлуатації приміщень та обладнання, контролю у процесі виробництва

ва, специфікацій готової продукції, а також відповідних методів і частоти моніторингу та контролю.

**Коригувальне втручання** (*corrective intervention*)

Втручання, що здійснюють під час процесу в асептичних умовах з метою його коригування або регулювання. При рутинному процесі в асептичних умовах такі втручання можуть відбуватися не регулярно. Прикладами можуть бути усунення компонентів, що застрягли, ліквідація протікання, налаштування датчиків, а також заміна деталей обладнання.

**Критичні поверхні** (*critical surface*)

Поверхні, що можуть безпосередньо контактувати зі стерильною продукцією, контейнерами або закупорювальними засобами для неї, або мати безпосередній вплив на них. Перед початком виробничої операції критичні поверхні стерилізують і підтримують стерильність протягом усього процесу.

**Критична зона** (*critical zone*)

Місце в зоні обробки в асептичних умовах, де продукція і критичні поверхні піддаються впливу навколишнього середовища.

**Критичне втручання** (*critical intervention*)

Втручання (коригувальне або регламентне) в критичну зону.

**Величина D** (*D-value*)

Значення параметра стерилізації (тривалості або поглиненої дози), що є необхідним для зменшення кількості життєздатних організмів до рівня, що становить 10 % від їх вихідної кількості.

**Мертва зона** (*dead leg*)

Відрізок трубопроводу без циркуляції (де рідина може залишатися статичною), довжина якого у три рази перевищує внутрішній діаметр труби.

**Виведення з експлуатації** (*decommission*)

Коли процес назавжди припиняють, а обладнання або чисте приміщення закривають і більше не використовують.

**Деконтамінація** (*decontamination*)

Повний процес видалення з зони, об'єкта або людини будь-яких забруднювальних речовин (хімічних речовин, відходів, залишків або мікроорганізмів) або зменшення їх кількості. Щоб досягти рівня чистоти відповідно до призначення об'єкта, що підлягає деконтамінації, слід обрати метод деконтамінації (наприклад, очищення, дезінфекція, стерилізація) та провести його валідацію. Див. також термін «біо-деконтамінація».

**Видалення/інактивація пірогенів** (*depyrogenation*)

Процес, призначений для зменшення вмісту пірогенної речовини (наприклад, ендотоксину) до визначеної мінімальної кількості шляхом її видалення або інактивації.

**Дезінфекція** (*disinfection*)

Процес, за допомогою якого досягають зменшення кількості мікроорганізмів до рівня, що вважають прийнятним для визначеної мети, шляхом незворотної дії засобу на структуру мікроорганізмів або їх метаболізм.

**Ендотоксин (*endotoxin*)**

Пірогенна речовина (тобто, ліпополісахарид), що є компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій. У пацієнтів, які отримують ін'єкції, ендотоксин може викликати реакції, що варіюють від лихоманки до летальних наслідків.

**Час встановлення рівноваги (*equilibration time*)**

Період, що минає між часом досягнення температури стерилізації в контрольній точці її вимірювання і часом досягнення температури стерилізації в усіх точках завантаженої продукції.

**Екстрактивні речовини (*extractables*)**

Хімічні речовини, що мігрують в оброблювану продукцію або матеріал з поверхні технологічного обладнання під впливом відповідного розчинника за екстремальних умов.

**Первинне повітря (*first air*)**

Відфільтроване повітря, потік якого не було перервано до його контакту з відкритою продукцією або поверхнями, які контактують з продукцією, через що до цього повітря до досягнення ним критичної зони не могло додаться забруднення.

**Випробування цілості фільтра (*filter integrity test*)**

Випробування для підтвердження того, що фільтр (для продукції, для газу або HVAC-фільтр) зберігає свої затримуючі властивості і не був пошкоджений під час транспортування, встановлення або обробки.

**Формування-наповнення-герметизація (*form-fill-seal – FFS*)**

Автоматизований процес наповнення, як правило, використовуваний для продукції, яку піддають кінцевій стерилізації; він передбачає виготовлення первинного контейнера з безперервного рулону пакувальної плівки з одночасним наповненням сформованого контейнера препаратом і запаювання наповнених контейнерів в безперервному процесі. Для FFS-процесів може бути задіяна система з одним полотном (коли один рулон плівки обертається навколо себе, утворюючи ємність), або система з двома полотнами (коли плівки з двох рулонів з'єднуються разом, утворюючи ємність), найчастіше з використанням вакуумних форм або стиснутих газів. Утворену ємність заповнюють, герметизують і розрізають на секції. Як правило, застосовують плівки з полімерних матеріалів, фольги з полімерним покриттям або іншого відповідного матеріалу.

**Кваліфікація одягання (*gowning qualification*)**

Програма для встановлення як на початковому етапі, так і на періодичній основі здатності особи одягати повний комплект одягу.

**Постачання повітря класу А (*grade A air supply*)**

Повітря, що проходить через фільтр, який кваліфіковано щодо здатності забезпечувати повітря із загальним вмістом частинок відповідно до вимог для класу А, але до якого не висувають вимог щодо безперервного моніторингу загального вмісту частинок або щодо кількості життєздатних мікроорганізмів згідно з нормами для класу А. Таке повітря використовують виключно

для захисту повністю закупорених флаконів, коли на них ще не обтиснутий ковпачок.

#### **HEPA-фільтр** (*HEPA filter*)

Високоєфективний фільтр для очищення повітря від частинок згідно з відповідними міжнародними стандартами.

#### **Регламентне втручання** (*inherent intervention*)

Втручання, що є невід'ємною частиною процесу в асептичних умовах і необхідне для налаштування, рутинної роботи та/або моніторингу (наприклад, збирання в асептичних умовах, поповнення контейнерів, відбір проб з навколишнього середовища). Регламентне втручання є вимогою методики або робочої інструкції для здійснення процесу в асептичних умовах.

#### **Внутрішній стерильний з'єднувальний пристрій** (*intrinsic sterile connection device*)

Пристрій, що знижує ризик контамінації під час процесу з'єднання; це може бути механічне або термоплавке ущільнення.

#### **Ізокінетична пробовідбірна головка** (*isokinetic sampling head*)

Пробовідбірна головка, призначена для того, щоб якомога менше зрушувати повітря і щоб в насадку потрапляли такі самі частинки, які пересувалися б через зону, якби там не було насадки (тобто умова відбору проб, коли середня швидкість повітря, що потрапляє у вхідний отвір пробовідбірного зонда, майже така сама ( $\pm 20\%$ ), як середня швидкість потоку повітря в цьому місці).

#### **Ізолятор** (*isolator*)

Камера, що її можна піддавати повторюваній внутрішній біодеконтамінації, з внутрішньою робочою зоною, яка відповідає нормам класу А; він забезпечує непорушну, безперервну ізоляцію його внутрішнього простору від зовнішнього середовища (наприклад, оточуючого повітря чистого приміщення і персоналу). Існує два основних типи ізоляторів:

i. Закриті системи ізоляторів виключають контамінацію внутрішнього простору ізолятора ззовні, оскільки передача матеріалів здійснюється через з'єднання в асептичних умовах з допоміжним обладнанням, а не через відкритий доступ до навколишнього середовища. Закриті системи залишаються герметичними протягом виконання всіх операцій.

ii. Відкриті системи ізоляторів призначені для забезпечення безперервного або періодичного додавання та/або вилучення матеріалів під час виконання операцій через один або декілька отворів. Отвори сконструйовані таким чином, щоб виключити потрапляння забруднювальних речовин в ізолятор ззовні (наприклад, за допомогою забезпечення постійного надлишкового тиску).

#### **Речовини, що виділяються** (*leachables*)

Хімічні речовини, які потрапляють в продукцію з поверхні технологічного обладнання або контейнерів, що контактують з продукцією, за нормальних умов використання та/або зберігання.

#### **Локальні ізоляти** (*local isolates*)

Відповідні репрезентативні для даної дільниці мікроорганізми, які часто виявляють під час моніторингу навколишнього середовища в межах кла-



сифікованої зони/зон, особливо зон класів А і В, моніторингу персоналу або при позитивних результатах випробувань на стерильність.

**Ліофілізація** (*lyophilization*)

Фізико-хімічний процес сушіння, призначений для видалення розчинників шляхом сублімації як з водних, так і з неводних систем, головним чином для досягнення стабільності продукції або матеріалу. Ліофілізація є синонімом терміну «сублімаційне сушіння».

**Обробка в асептичних умовах, виконувана вручну** (*manual aseptic processing*)

Процес в асептичних умовах, при якому оператор вручну здійснює приготування препарату, а також наповнення, розміщення та/або герметизацію відкритих контейнерів зі стерильним препаратом.

**Оператор** (*operator*)

Будь-яка особа, яка бере участь в операціях обробки, включаючи налаштування лінії, наповнення, технічне обслуговування, або інший робітник, задіяний у виробничій діяльності.

**Надмірна стерилізація** (*overkill sterilisation*)

Процес, що є достатнім для забезпечення десятичного логарифму зменшення кількості мікроорганізмів не менше 12 при мінімальній величині D 1 хвилина.

**Паризон** (*parison*)

Екструдована BFS-машиною «трубка» з полімеру, з якої формуються контейнери.

**Прохідний люк** (*pass-through hatch*)

Те саме, що шлюз (див. визначення терміна «шлюз»), але, як правило, менший за розміром.

**Пацієнт** (*patient*)

Людина, у тому числі учасники клінічних випробувань.

**Кінцева термічна обробка після ведення процесу в асептичних умовах** (*post-aseptic processing terminal heat treatment*)

Кінцева обробка вологим жаром, застосовувана після обробки в асептичних умовах, що, як було доведено, забезпечує ступінь гарантії стерильності (SAL)  $\leq 10^{-6}$ , але без повного (наприклад,  $F_0 \geq 8$  хв) дотримання вимог до стерилізації паром. Така обробка також може бути корисною для знищення вірусів, що не можуть бути видалені шляхом фільтрації.

**Піроген** (*pyrogen*)

Речовина, що викликає гарячкову реакцію у пацієнтів, які отримують ін'єкції.

**Система/порт швидкої передачі** (*rapid transfer system/port – RTP*)

Система, використовувана для передачі предметів у RABS або ізолятори, що мінімізує ризик для критичної зони. Прикладом може бути контейнер швидкого переміщення з альфа/бета-портом.

**Сировина** (*raw material*)

Будь-який інгредієнт, призначений для використання у виробництві стерильної продукції, у тому числі той, що може не бути присутнім у готово-

му лікарському засобі.

**Бар'єрна система обмеженого доступу** (*restricted access barrier system – RABS*)

Система, яка забезпечує закрите, але не повністю герметичне середовище, що відповідає визначеним умовам щодо якості повітря (клас А для обробки в асептичних умовах); це – корпус з жорсткими стінками та інтегровані рукавички для відокремлення його внутрішнього простору від оточуючого середовища чистого приміщення. Внутрішні поверхні RABS дезінфікують та деконтамінують з використанням спороцидного засобу. Оператори використовують рукавички, спеціальні костюми, систему/порт швидкої передачі (RTP) та інші інтегровані порти передачі для виконання маніпуляцій або транспортування матеріалів у внутрішню частину RABS. Залежно від конструкції, двері відчиняють рідко і лише суворо за заздальгідь визначених умов.

**Системи одноразового використання** (*single use system – SUS*)

Системи, в яких компоненти, що контактують з продукцією, використовуються лише один раз з метою замінити багаторазове обладнання, таке як лінії транспортування з неіржавіючої сталі або контейнери для нерозфасованої продукції. У цій настанові розглядають системи одноразового використання, що задіяні у процесах виробництва стерильної продукції; як правило, вони складаються з одноразових компонентів, таких як мішки, фільтри, шланги, з'єднувачі, пляшки для зберігання і датчики.

**Спороцидний засіб** (*sporicidal agent*)

Засіб, що знищує спори бактерій і грибів при використанні в достатній концентрації протягом певного часу контакту. Очікується, що він вбиває всі вегетативні мікроорганізми.

**Стерильна продукція** (*sterile product*)

У контексті цієї настанови стерильною продукцією називають один або декілька стерилізованих компонентів, що зазнають обробки в асептичних умовах і нарешті утворюють стерильну діючу речовину або готовий стерильний препарат. До таких компонентів належать контейнери, закупорювальні засоби а також інгредієнти готового лікарського засобу. Або це продукція, що стає стерильною за допомогою процесу кінцевої стерилізації.

**Фільтр стерилізаційного класу** (*sterilising grade filter*)

Фільтр, що після відповідної валідації видалятиме певну кількість мікроорганізмів з рідині або газу, утворюючи стерильний фільтрат. Як правило, такі фільтри мають розмір пор не більше 0.22 мкм.

**Кінцева стерилізація** (*terminal sterilisation*)

Застосування летального стерилізуючого агента або умов до препарату в остаточному контейнері для досягнення заданого ступеня гарантії стерильності (SAL)  $10^{-6}$  або кращого ступеня (наприклад, теоретична ймовірність наявності одного життєздатного мікроорганізму на стерилізованому об'єкті або в ньому дорівнює  $1 \times 10^{-6}$  (один на мільйон) або менше).

**Турбулентний потік повітря** (*turbulent airflow*)

Повітря, яке не є односпрямованим. Турбулентне повітря в чистих

приміщеннях має вентилювати чисте приміщення шляхом розведення змішаного потоку і забезпечувати підтримання прийнятної якості повітря.

**Односпрямований потік повітря** (*unidirectional airflow – UDAF*)

Потік повітря, що рухається в одному напрямку надійно і рівномірно і з достатньою швидкістю для відтворюваного видалення частинок з критичної зони обробки або проведення випробувань.

**Блок з односпрямованим потоком повітря** (*unidirectional airflow (UDAF) unit*)

Шафа, до якої надходить односпрямований потік відфільтрованого повітря (раніше називали блоком з ламінарним потоком повітря).

**Найгірший випадок** (*worst case*)

Сукупність умов, що охоплюють технологічні граничні межі та обставини, в тому числі в рамках стандартних операційних процедур, які створюють найбільшу ймовірність збою у процесі або браку продукції (порівняно з ідеальними умовами). Такі умови створюють найімовірнішу можливість для браку продукції або збою процесу, але не обов'язково завжди до них призводять.

**Система водопостачання** (*water system*)

Система виробництва, зберігання та розподілу води, що, як правило, відповідає певній фармакопейній якості (наприклад, очищена вода і вода для ін'єкцій (WFI)).

**Величина Z** (*Z-value*) – різниця температур, що забезпечує 10-кратну зміну величини D біологічних індикаторів.

## ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ	– національний стандарт України
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЄС	– Європейський Союз
КУО	– колонієутворююча одиниця
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я України
НД	– нормативний документ
СРМ	– стандартна робоча методика
СТ МОЗУ	– стандарт МОЗ
СТ-Н МОЗУ	– галузевий стандарт МОЗ у вигляді настанови
APS	– Aseptic Process Simulation (моделювання процесів в асептичних умовах)
BFS	– blow-fill-seal (видування-наповнення-герметизація)
BI	– biological indicators (біологічні індикатори)
CAPA	– corrective and preventive actions (коригувальні та запобіжні дії)
CFU	– colony forming unit (колонієутворююча одиниця – КУО)
CCS	– contamination control strategy (стратегія контролю контамінації)
EO	– ethylene oxide (етиленоксид)
EU	– European Union (Європейський Союз)
HVAC	– heating, ventilation and air conditioning (нагрівання, вентиляція та кондиціонування повітря)

FFS	– form-fill-seal (формування-наповнення-герметизація)
GDP	– Good Distribution Practice (належна практика дистрибуції)
GMP	– Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
HEPA- фільтр	– high efficiency particulate air filter (високоєфективний спеціальний повітряний фільтр)
ICH	– International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини)
ISO	– International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
PIC/S	– Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Система співробітництва фармацевтичних інспекцій)
PURSIT	– pre-use post sterilization integrity test (тест щодо цілості перед використанням після стерилізації)
PQS	– Pharmaceutical Quality System (фармацевтична система якості)
RABS	– restricted access barrier system (бар'єрна система обмеженого доступу)
RTP	– rapid transfer system/port (система/порт швидкої передачі)
SAL	– Sterility Assurance Level (ступінь гарантії стерильності)
SOP	– Standard Operating Procedure (стандартна робоча методика – СРМ)
SUS	– single use system (системи одноразового використання)
SVP & LVP	– Small and Large Volume Parenteral (препарати для парентерального введення малого та великого об'єму)
TOC	– Total Organic Carbon (загальний органічний вуглець)
UDAF	– unidirectional airflow (односпрямований потік повітря)
QC	– Quality Control (контроль якості)
QRM	– Quality Risk Management (управління ризиками для якості)
WFI	– water for injection (вода для ін'єкцій)

**Національне пояснення.** У цьому розділі наведені всі скорочення, що використані в документі Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» [1], а також інші скорочення використані у цій настанові.

## **1 Пояснення щодо сфери застосування**

Виробництво стерильної продукції охоплює широкий спектр різних видів стерильної продукції (діюча речовина, допоміжна речовина, первинний пакувальний матеріал і готова лікарська форма), розмірів упаковки (від однієї одиниці до декількох одиниць), процесів (від високоавтоматизованих систем до виконуваних вручну процесів) і технологій (наприклад, біотехнології, класичні системи виробництва малих молекул і закриті системи). Ця настанова містить загальні привила, яких слід дотримуватись при проектуванні та конт-

ролі технічних засобів, обладнання, систем і процедур, використовуваних для виробництва всієї стерильної продукції із застосуванням принципів управління ризиками для якості (Quality Risk Management – QRM), щоб забезпечити запобігання контамінації кінцевої продукції мікроорганізмами, частинками та ендотоксинами / пірогенами.

Принципи управління ризиками для якості стосуються *цієї настанови* повною мірою, і, як правило, їх не розглядатимуть в окремих розділах. Якщо зазначено конкретні межі, частоту або діапазони, їх слід розглядати як мінімальні вимоги. Вони встановлені з огляду на історичний досвід у сфері регуляторної діяльності стосовно проблем, що були виявлені та мали вплив на безпеку пацієнтів.

Метою *цієї настанови* є надання рекомендацій щодо виробництва стерильної продукції. Однак деякі принципи та правила, такі як стратегія контролю контамінації, дизайн приміщень, класифікація чистих приміщень, кваліфікація, валідація, моніторинг та одяг персоналу можуть бути використані при виробництві іншої продукції, що не має бути стерильною (такої як певні рідини, креми, мазі та біологічна проміжна продукція з незначним мікробним навантаженням), але для яких контроль та зменшення мікробної контамінації, контамінації частинками та ендотоксинами/пірогенами вважають важливими. Якщо виробник вирішує застосувати викладені в цій настанові правила до виробництва нестерильних препаратів, він має чітко документувати ті принципи, що були втілені, а також усвідомлювати, що відповідність цим принципам слід довести.

## 2 Принципи

2.1 До виробництва стерильної продукції висувають особливі вимоги з метою мінімізації ризиків мікробної контамінації, контамінації частинками та ендотоксинами/пірогенами. Необхідно взяти до уваги такі ключові сфери:

i. Технічні засоби, обладнання та процес слід належним чином проектувати, кваліфікувати та/або валідувати, а також, якщо можливо, піддавати постійній перевірці згідно з відповідними розділами *Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»* (далі – *Настанова з GMP*). З метою посилення захисту продукції від потенційних сторонніх джерел ендотоксинів/пірогенів, частинок та мікробної контамінації (таких як персонал, матеріали та оточуюче навколишнє середовище), а також для сприяння швидкому виявленню потенційних контамінантів в оточуючому середовищі та продукції слід розглянути використання відповідних технологій (наприклад, бар'єрних систем обмеженого доступу (restricted access barrier systems – RABS), ізоляторів, роботизованих систем, швидких/альтернативних методів і систем постійного моніторингу).

ii. Персонал повинен мати належну кваліфікацію та досвід, пройти навчання та дотримуватись правил поведінки з особливою увагою до принципів захисту стерильної продукції під час процесів виробництва, пакування та

дистрибуції.

iii. До розробки, введення в експлуатацію, кваліфікації, моніторингу та регулярних перевірок процесів та систем моніторингу для виробництва стерильної продукції має бути залучений персонал з відповідними знаннями в області технології, інженерії та мікробіології.

iv. Слід належним чином контролювати та перевіряти сировину та пакувальні матеріали, щоб переконатися, що вони придатні для використання з огляду на рівень контамінації мікроорганізмами та ендотоксинами/пірогенами.

2.2 Управління процесами, обладнанням, приміщеннями та виробничою діяльністю слід здійснювати відповідно до принципів управління ризиками для якості, щоб забезпечити проактивні заходи виявлення, наукового оцінювання та контролю потенційних ризиків для якості. Якщо використовують альтернативні підходи, їх слід відповідним чином обґрунтувати з оцінюванням ризиків та їх зниженням; такі підходи мають відповідати меті цієї настанови.

В першу чергу, пріоритети управління ризиками для якості мають включати належне проектування технічних засобів, обладнання та процесів, потім впровадження добре розроблених процедур і, нарешті, застосування систем моніторингу як елемента доказу того, що проєкт і процедури були коректно впроваджені і продовжують функціонувати відповідно до очікувань. Лише моніторинг або тільки випробування поодиночі не надають гарантії щодо стерильності.

2.3 З метою визначення всіх критичних контрольних точок та оцінки ефективності всіх заходів контролю (проєктних, процедурних, технічних та організаційних) і моніторингу, що застосовують для управління ризиками для якості та безпеки лікарських засобів, на підприємстві слід впровадити стратегію контролю контамінації (Contamination Control Strategy – CCS). Всебічний підхід до стратегії контролю контамінації має забезпечити надійну гарантію запобігання контамінації. Стратегію контролю контамінації слід активно переглядати і, за необхідності, актуалізувати; вона має сприяти постійному поліпшенню методів виробництва та контролю. Огляд ефективності стратегії контролю контамінації має бути частиною періодичного огляду з боку керівництва. Якщо наявні системи контролю діють і ними належним чином управляють, такі системи можуть не потребувати заміни, але їх слід зазначити у стратегії контролю контамінації, а відповідні взаємодії між системами мають бути зрозумілими.

2.4 Контроль контамінації і заходи, що вживають для мінімізації ризику контамінації мікроорганізмами, ендотоксинами/пірогенами і твердими частинками, включають низку взаємопов'язаних подій і заходів. Як правило, їх оцінюють, контролюють і піддають моніторингу окремо, але слід розглядати їхню сукупну ефективність.

2.5 Для розробки стратегії контролю контамінації необхідні детальні знання в області техніки та технології. Потенційними джерелами контамінації

є залишки мікроорганізмів та клітин (наприклад, піроген, ендотоксин), а також тверді частинки (наприклад, скло та інші видимі та невидимі частинки).

Елементи, які слід розглядати в рамках стратегії контролю контамінації, включають (але не обмежені цим переліком):

i. Проектування як підприємства, так і процесів, включаючи пов'язану з цим документацію.

ii. Приміщення та обладнання.

iii. Персонал.

iv. Системи постачання.

v. Контроль сировини, у тому числі, контроль у процесі виробництва.

vi. Контейнери та закупорювальні елементи для продукції.

vii. Затвердження постачальників – наприклад, постачальників ключових компонентів, стерильних компонентів і систем одноразового використання (single use systems – SUS), а також постачальників критично важливих послуг.

viii. Управління аутсорсинговою діяльністю, а також наявність/передача критично важливої інформації між сторонами, наприклад, послуги зі стерилізації за контрактом.

ix. Управління ризиками щодо процесу.

x. Валідація процесу.

xi. Валідація процесів стерилізації.

xii. Профілактичне обслуговування – технічне обслуговування обладнання, систем постачання та приміщень (планове та позапланове обслуговування) за стандартом, що забезпечує відсутність додаткового ризику контамінації.

xiii. Очищення та дезінфекція.

xiv. Системи моніторингу – у тому числі оцінювання доцільності впровадження науково обґрунтованих, альтернативних методів для оптимізації виявлення контамінації навколишнього середовища.

xv. Механізми запобігання – аналіз тенденцій, детальне розслідування, визначення першопричин, коригувальні та запобіжні дії (corrective actions and preventive actions – CAPA) та необхідність комплексних інструментів для проведення розслідувань.

xvi. Постійне поліпшення на підставі інформації щодо вищезазначених аспектів.

2.6 У рамках стратегії контролю контамінації слід врахувати всі аспекти контролю за контамінацією з їх постійним і періодичним оглядом, що, за необхідності, приводить до актуалізації фармацевтичної системи якості. До і після впровадження змін в діючих системах їх слід оцінювати з огляду на будь-який вплив на стратегію контролю контамінації.

2.7 Виробник повинен вживати всіх заходів і запобіжних заходів, необхідних для забезпечення стерильності продукції, що виробляють на його виробничих потужностях. Стосовно стерильності або інших аспектів якості не слід повністю покладатися тільки на будь-які процеси кінцевої стерилізації або випробування готової продукції.

### 3 Фармацевтична система якості (PQS)

3.1 Виробництво стерильної продукції – це складна діяльність, що обумовлює необхідність специфічного контролю та заходів для забезпечення якості вироблюваної продукції. Таким чином, фармацевтична система якості виробника має поширюватись на специфічні вимоги виробництва стерильної продукції та враховувати їх, а також забезпечувати ефективний контроль усієї діяльності, щоб звести до мінімуму ризик контамінації стерильної продукції мікроорганізмами, твердими частинками та ендотоксинами / пірогенами. На додаток до вимог до фармацевтичної системи якості, викладених у розділі 1 Настанови з GMP (Частина 1 «Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів»), фармацевтична система якості для виробництва стерильної продукції має також забезпечувати, що:

i. З метою мінімізації мікробної контамінації та забезпечення якості виробленої стерильної продукції в усі сфери життєвого циклу продукції інтегровано ефективну систему управління ризиками.

ii. Виробник має достатні знання та досвід стосовно вироблюваної продукції, а також обладнання, інженерних та виробничих методів, що впливають на якість продукції.

iii. З метою впровадження відповідних коригувальних та запобіжних дій (CAPA) аналіз першопричини відмови процедур, процесів або обладнання виконують таким чином, щоб був правильно визначений і зрозумілий ризик для продукції.

iv. З метою виявлення, оцінки, зниження / усунення (де це можливо) та контролю ризиків контамінації при розробці та підтримуванні стратегії контролю контамінації застосовується управління ризиками. Управління ризиками слід документувати із включенням обґрунтування рішень, прийнятих щодо зменшення ризиків та прийняття залишкового ризику.

v. Вище керівництво зобов'язано здійснювати ефективний нагляд за станом контролю протягом усього життєвого циклу технічних засобів та продукції. Результати управління ризиками слід регулярно переглядати в рамках постійного управління якістю, під час внесення змін, у разі виникнення значних проблем, а також під час періодичного огляду якості продукції.

vi. Процеси, пов'язані з завершальною обробкою, зберіганням і транспортуванням стерильних виробів, не мають становити загрози для стерильної продукції. Аспекти, які слід враховувати, включають: цілість контейнерів, ризики контамінації та уникнення розкладання шляхом забезпечення зберігання препаратів та поводження з ними відповідно до передбачених в реєстраційних матеріалах умов зберігання.

vii. Особи, відповідальні за сертифікацію/видачу дозволу на випуск стерильної продукції, мають належний доступ до інформації про виробництво та якість, а також належні знання та досвід щодо виробництва стерильної продукції та властивих для неї критичних показників якості. Це має дозволити таким особам визначити, чи були стерильні препарати виготовлені відпо-



відно до специфікацій і процесу, включених в реєстраційні матеріали, та чи мають вони необхідну якість.

3.2 Усі невідповідності, такі як негативний тест на стерильність, відхилення при моніторингу навколишнього середовища або відхилення від встановлених процедур, слід належним чином розслідувати перед сертифікацією/видачею дозволу на випуск серії. При розслідуванні необхідно визначити потенційний вплив на процес і якість продукції, а також те, чи може це вплинути на будь-які інші процеси або серії. Причину включення або виключення препарату або серії зі сфери розслідування слід чітко обґрунтувати і задокументувати.

## 4 Приміщення

4.1 Виробництво стерильної продукції слід здійснювати у відповідних чистих приміщеннях, доступ до яких має бути через кімнати для переодягання, що є шлюзами для персоналу, а також через шлюзи для обладнання та матеріалів. Чисті приміщення та кімнати для переодягання слід обслуговувати відповідно до належних стандартів чистоти і забезпечувати повітрям, що пройшло через фільтри відповідної ефективності. Контроль і моніторинг мають бути науково обґрунтованими і дозволяти ефективно оцінювати стан навколишнього середовища чистих приміщень, шлюзів і прохідних люків.

4.2 Для запобігання переплутуванню та контамінації різні операції з підготовки компонентів, приготування продукції та наповнення слід виконувати з відповідними технічними та операційними заходами розділення в межах чистого приміщення або технічних засобів.

4.3 Бар'єрні системи обмеженого доступу (RABS) або ізолятори є корисними для забезпечення необхідних умов і мінімізації мікробної контамінації, пов'язаної з прямим втручанням людини в критичній зоні. Їх використання слід розглянути в рамках стратегії контролю контамінації. Будь-які альтернативні підходи щодо використання бар'єрних систем обмеженого доступу або ізоляторів мають бути обґрунтовані.

4.4 Для виробництва стерильної продукції є чотири класи чистих приміщень/зон.

Клас А: Критична зона для операцій з високим ступенем ризику (наприклад, технологічна лінія для обробки в асептичних умовах, зона наповнення, ротор для пробок, зона з відкритими первинними упаковками або зона для виконання з'єднань в асептичних умовах під захистом первинного повітря). Як правило, такі умови забезпечують за допомогою локального захисту потоком повітря, наприклад, робочих станцій з односпрямованим потоком повітря всередині бар'єрних систем обмеженого доступу або ізоляторів. Підтримування односпрямованого потоку повітря має бути доказаним та кваліфікованим по всій зоні класу А. Пряме втручання операторів (наприклад, без захисту за допомогою бар'єрної технології або технології рукавички/порт) в

зону класу А слід звести до мінімуму за допомогою дизайну приміщень і обладнання, розробки технології та процедур.

Клас В: Приміщення для виготовлення в асептичних умовах та наповнення; це – чисте приміщення, що є оточуючим середовищем для зони класу А (якщо вона не є ізолятором). Необхідно постійно контролювати різницю тиску повітря. Якщо використовують технології із застосуванням ізоляторів, можна розглядати чисті приміщення нижчого класу, ніж клас В (див. п. 4.20).

Клас С і D: Чисті приміщення, використовувані для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції, яку дозують в асептичних умовах, або приміщення, що є оточуючим середовищем для ізоляторів. Їх також можна використовувати для приготування та дозування продукції, що підлягає кінцевій стерилізації. (Див. розділ 8 для отримання більш детальної інформації про операції, пов'язані з кінцевою стерилізацією).

4.5 У чистих приміщеннях і критичних зонах всі відкриті поверхні мають бути гладкими, непроникними і без пошкоджень, щоб звести до мінімуму утворення чи накопичення частинок або мікроорганізмів.

4.6 Для зменшення накопичення пилу та полегшення прибирання не має бути заглиблень, що важко піддаються ефективному очищенню, тому слід звести до мінімуму наявність виступів, полиць, шаф та обладнання. Двері слід проектувати таким чином, щоб уникнути заглиблень, недоступних для очищення. З цієї причини небажано встановлювати розсувні двері.

4.7 Матеріали, використовувані в чистих приміщеннях як при будівництві самого приміщення, так і для предметів, що в ньому знаходяться, слід обирати таким чином, щоб звести до мінімуму утворення частинок і дозволити багаторазове застосування миючих, дезінфікуючих і спороцидних засобів, якщо їх використовують.

4.8 Стелі слід проектувати та герметизувати таким чином, щоб запобігти контамінації з простору над ними.

4.9 Заборонено розташовувати раковини та зливи в зонах класу А та класу В. В інших чистих приміщеннях між машиною або раковиною і дренажними отворами мають бути повітряні розриви. Зливи у підлозі в чистих приміщеннях нижчих класів мають бути обладнані сифонами або гідрозатворами для запобігання зворотному потоку; їх слід регулярно очищати, дезінфікувати і обслуговувати.

4.10 Переміщення обладнання та матеріалів усередину чистих приміщень та критичних зон і назовні є одним з найсерйозніших потенційних джерел контамінації. Слід провести оцінювання будь-якої діяльності, що може поставити під загрозу чистоту чистих приміщень або критичної зони, і якщо її не можна уникнути, необхідно впровадити відповідні заходи контролю.

4.11 Переміщення матеріалів, обладнання та компонентів усередину зони класу А або В слід здійснювати як односпрямований процес. Якщо можливо, предмети слід стерилізувати і передавати в ці зони через двосторонні стерилізатори (наприклад, через автоклав з подвійними дверима або

піч/тунель для видалення пірогенів), вбудовані в стіну. Якщо стерилізація при переміщенні виробів неможлива, для досягнення такої самої мети – не допустити контамінації, слід затвердити і впровадити відповідну процедуру (наприклад, використання ефективного процесу дезінфекції при переміщенні, систем швидкого переміщення для ізоляторів або фільтрів, що утримують бактерії, для газоподібних або рідких матеріалів). Видалення предметів із зон класів А і В (наприклад, матеріалів, відходів, проб навколишнього середовища) слід здійснювати за допомогою окремого односпрямованого процесу. Якщо це неможливо, слід розглянути переміщення з розділенням у часі (вхідні/вихідні матеріали) за відповідною процедурою і передбачити контроль, щоб уникнути потенційної контамінації переміщуваних усередину предметів.

4.12 Для забезпечення фізичного розділення і мінімізації мікробної контамінації і контамінації частинками різних зон слід проєктувати і використовувати шлюзи; їх також слід використовувати для переміщення матеріалів і персоналу між приміщеннями з різними класами чистоти. Якщо можливо, шлюзи, використовувані для переміщення персоналу, мають бути відокремлені від шлюзів для переміщення матеріалів. Якщо це неможливо, слід передбачити переміщення з розділенням у часі (персоналу/матеріалів) за відповідною процедурою. Шлюзи слід ефективно продувати відфільтрованим повітрям, для підтримання класу чистоти приміщення. Кінцева частина шлюзу в «оснащеному» стані має відповідати тому самому класу чистоти (життєздатні мікроорганізми та загальна кількість частинок), що і чисте приміщення, до якого він веде. Бажано використовувати окремі кімнати для переодягання при вході до зони класу В і виході з неї. Якщо це неможливо, слід передбачити розділення діяльності у часі (вхід/вихід) за відповідною процедурою. Якщо у рамках стратегії контролю контамінації встановлено високий ризик контамінації, слід використовувати окремі кімнати для переодягання при вході до виробничих зон і виході з них. Повітряні шлюзи слід проєктувати таким чином:

i. Шлюзи для персоналу: зони з поступовим підвищенням чистоти, що використовують для входу персоналу (наприклад, із зони класу D в зону класу C і в зону класу B). Як правило, пристрої для миття рук слід розташовувати тільки на першому етапі кімнати для переодягання; заборонено їх розташовувати у кімнатах для переодягання, з яких безпосередньо входять до зони класу B.

ii. Шлюзи для матеріалів: використовують для переміщення матеріалів та обладнання.

- В зони класу А або класу В дозволено переміщувати через шлюз або прохідні люки тільки ті матеріали та обладнання, що були включені до затвердженого переліку та оцінені під час валідації процесу переміщення. Обладнання та матеріали (призначені для використання в зоні класу А) мають бути захищені під час переміщення через зону класу В. Якщо необхідно внести будь-які предмети, що не були затверджені, таке переміщення слід заздалегідь погодити як виняток.

Слід застосовувати і протоколювати відповідні заходи з оцінювання та зниження ризиків відповідно до стратегії контролю контамінації виробника; такі заходи мають включати спеціальну програму дезінфекції та моніторингу, затверджену службою забезпечення якості.

- Прохідні люки слід проектувати таким чином, щоб захищати середовище вищого класу, наприклад, шляхом їх ефективного продування за допомогою активної подачі відфільтрованого повітря.
- Матеріали або обладнання, переміщені з зон з нижчим класом чистоти або з некласифікованих зон до зон з вищим класом чистоти, мають підлягати очищенню та дезінфекції відповідно до ризику та згідно з стратегією контролю контамінації.

4.13 Двері для входу і виходу у прохідних люках і шлюзах (для матеріалів і персоналу) не мають відкриватися одночасно. Для шлюзів, що ведуть до зон класів А і В, слід використовувати систему блокування. Шлюзи, що ведуть до зон класів С і D, як мінімум, мають бути оснащені візуальною та/або звуковою системою оповіщення. Якщо це необхідно для підтримання сегрегації зон, слід встановити затримку у часі між закриттям і відкриттям заблокованих дверей.

4.14 За будь-яких умов експлуатації чисті приміщення слід забезпечувати відфільтрованим повітрям із підтриманням стосовно оточуючого середовища нижчого класу підвищеного тиску та/або потоку повітря; відфільтроване повітря має ефективно продувати зону. У разі суміжних приміщень різних класів чистоти має бути забезпечена різниця тиску повітря щонайменше 10 Па (керівний норматив). Особливу увагу слід приділити захисту критичної зони. Рекомендації щодо подачі повітря і тиску можуть бути змінені, якщо необхідно утримувати певні матеріали (наприклад, патогенні, високотоксичні або радіоактивні продукти або живі віруси чи бактеріальні матеріали). Така модифікація може включати шлюзи з підвищеним або зниженим тиском, що запобігає контамінації небезпечними матеріалами з прилеглих зон. Для деяких операцій можуть бути необхідними деконтамінація технічних засобів (наприклад, чистих приміщень і систем нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (heating, ventilation and air conditioning – HVAC)) і обробка повітря, що виходить з чистої зони. Якщо для забезпечення ізоляції потрібно, щоб повітря надходило в критичну зону, повітря має надходити з зони такого самого або вищого класу чистоти.

4.15 Мають бути візуалізовані схеми повітряних потоків у чистих приміщеннях і зонах, щоб довести відсутність проникнення повітря з зон з нижчим класом чистоти до зон з вищим класом чистоти, а також, що повітря не рухається з менш чистих зон (наприклад, з підлоги), або з простору над операторами чи обладнанням, через що контаміанти могли б переноситися в зони з вищим ступенем чистоти. Якщо необхідний односпрямований потік повітря, для доказу відповідності слід провести візуалізаційні дослідження (див. пп. 4.4 та 4.19). Після наповнення продукцію у закритих контейнерах переміщують до суміжного чистого приміщення нижчого класу через не-

ликий отвір; за допомогою дослідження з візуалізації повітряних потоків слід довести, що повітря з чистих приміщень нижчого класу чистоти не потрапляє в зону класу В. Якщо рух повітря створює ризик контамінації чистої зони або критичної зони, необхідно вжити коригувальних заходів, наприклад, вдосконалення конструкції. Дослідження повітряних потоків слід проводити як в «оснащеному» стані, так і в «експлуатованому» стані (наприклад, імітуючи втручання оператора). Необхідно зберігати відеозаписи щодо повітряних потоків. Слід документувати результати досліджень з візуалізації повітряних потоків та враховувати їх при розробці програми моніторингу навколишнього середовища у приміщеннях.

4.16 Між чистими приміщеннями та/або між ізоляторами та оточуючим їх середовищем слід встановити прилади вимірювання різниці тиску повітря. Установлені значення та критичність різниці тиску повітря слід розглянути у рамках стратегії контролю контамінації. Різницю тиску повітря, визначену як критичну, необхідно постійно контролювати і реєструвати. Має бути система попередження для негайного виявлення будь-яких збоїв у подачі повітря або зниження різниці тиску повітря (нижче встановлених меж для тих значень, що визначені як критичні) та попередження про це операторів. Попереджувальний сигнал не можна відмінити без оцінювання; має бути процедура, де визначено необхідні дії у разі попереджувального сигналу. Якщо встановлено затримку сигналу тривоги, це слід оцінити та обґрунтувати у рамках стратегії контролю контамінації. Інші значення різниці тиску повітря слід регулярно контролювати і реєструвати через певні відрізки часу.

4.17 Приміщення слід проектувати таким чином, щоб забезпечити можливість спостереження за виробничою діяльністю ззовні зон класів А та В (наприклад, шляхом встановлення вікон або дистанційних камер з повним оглядом зони та процесів, що дозволяє здійснювати спостереження та нагляд без входу). Цю вимогу слід враховувати при проектуванні нових виробничих об'єктів або під час реконструкції існуючих виробничих об'єктів.

### **Бар'єрні технології**

4.18 Ізолятори або бар'єрні системи обмеженого доступу, які є різними технологіями, а також пов'язані з ними процеси слід проектувати таким чином, щоб забезпечити захист шляхом відокремлення середовища класу А від оточуючого середовища у приміщенні. Слід звести до мінімуму небезпеки, обумовлені надходженням або вилученням предметів під час процесу, і забезпечити це за допомогою високоєфективних технологій переміщення або валідованих систем, що дозволяють надійно запобігати контамінації і є прийнятними для відповідної технології.

4.19 Для захисту продукції, що піддається впливу навколишнього середовища, при розробці технології та використуваніх процесів необхідно забезпечити підтримання належних умов у критичній зоні під час виконання операцій.

## i. Ізолятори:

- a. Конструкція відкритих ізоляторів має забезпечувати умови класу А з захистом первинним повітрям в критичній зоні та односпрямованим потоком повітря, що під час обробки обдуває відкриту продукцію та видаляється.
- b. Конструкція закритих ізоляторів має забезпечувати умови класу А з належним захистом відкритої продукції під час обробки. Потік повітря у закритих ізоляторах, де здійснюються прості операції, може бути не повною мірою односпрямованим. Однак будь-який турбулентний потік повітря не має збільшувати ризик контамінації відкритої продукції. Якщо технологічні лінії розміщені в закритих ізоляторах, мають бути забезпечені умови класу А з захистом первинним повітрям в критичній зоні і односпрямованим потоком повітря, що під час обробки обдуває відкриту продукцію та видаляється.
- c. Ізолятори зі зниженим тиском слід використовувати тільки тоді, коли вважають необхідною ізоляцію продукції (наприклад, радіофармацевтичні препарати); слід застосовувати спеціальні заходи з контролю ризиків для гарантії того, що критична зона не буде поставлена під загрозу.

## ii. Бар'єрні системи обмеженого доступу (RABS):

Конструкція бар'єрних систем обмеженого доступу має забезпечувати умови класу А з односпрямованим потоком повітря і захистом первинним повітрям в критичній зоні. Необхідно підтримувати підвищений потік повітря від критичної зони до оточуючого навколишнього середовища.

4.20 Оточуюче навколишнє середовище в ізоляторах або бар'єрних системах обмеженого доступу має забезпечувати мінімізацію ризику перенесення контамінантів.

## i. Ізолятори:

- a. Оточуюче навколишнє середовище для відкритих ізоляторів, як правило, має відповідати, як мінімум, класу С. Оточуюче середовище для закритих ізоляторів має відповідати, як мінімум, класу D. Рішення про необхідний клас оточуючого середовища має ґрунтуватися на оцінюванні ризику та бути обґрунтованим в рамках стратегії контролю контамінації.
- b. Основні аспекти при оцінюванні ризику щодо ізолятора у рамках стратегії контролю контамінації мають включати (але не обмежуватися ними): програму біо-деконтамінації, ступінь автоматизації, вплив маніпуляцій в рукавичках, що може потенційно порушити захист первинним повітрям критичних етапів процесу, вплив потенційної втрати цілості бар'єру/рукавичок, використовувані механізми переміщення і такі види діяльності, як налаштування або технічне обслуговування, для яких може бути потрібним відкриття

дверей до остаточного проведення біо-деконтамінації ізолятора. У разі виявлення додаткових ризиків для процесу слід розглянути можливість розміщення ізолятора в оточуючому середовищі з вищим класом чистоти, якщо інше належним чином не обґрунтовано у рамках стратегії контролю контамінації.

с. Для доказу відсутності проникнення повітря на місцях з'єднань (інтерфейсах) відкритих ізоляторів слід проводити дослідження повітряних потоків.

ii. Бар'єрні системи обмеженого доступу (RABS):

Оточуюче навколишнє середовище для бар'єрних систем обмеженого доступу, використовуваних для обробки в асептичних умовах, має відповідати щонайменше класу В, а щоб доказати відсутність проникнення повітря під час втручання, у тому числі через дверні отвори, слід провести дослідження повітряних потоків, якщо це є прийнятним.

4.21 Матеріали, що використовуються для систем рукавичок (як для ізоляторів, так і для бар'єрних систем обмеженого доступу), мають бути відповідної механічної та хімічної стійкості. Періодичність заміни рукавичок має бути визначена в стратегії контролю контамінації.

i. Ізолятори:

а. Для ізоляторів слід провести випробування на герметичність системи рукавичок із застосуванням методики із доведеною придатністю для поставленого завдання з урахуванням його критичності. Випробування слід проводити через певні відрізки часу. Як правило, випробування цілості рукавичок слід проводити з мінімальною частотою – на початку і наприкінці виробництва кожної серії або кампанії. Залежно від валідованої тривалості кампанії може бути необхідним додаткове випробування цілості рукавичок.

Моніторинг цілості рукавичок має включати візуальну перевірку після кожного використання та після будь-якої маніпуляції, що може вплинути на цілість системи.

У разі обробки вручну в асептичних умовах, коли виробляють одиничні вироби або невеликі серії, для частоти перевірки цілості можуть бути застосовані інші критерії, такі як початок і кінець кожної виробничої сесії.

б. Через певні відрізки часу слід проводити випробування систем ізоляторів на цілість/герметичність.

ii. Бар'єрні системи обмеженого доступу (RABS):

Для бар'єрних систем обмеженого доступу рукавички, використовувани в зоні класу А, слід стерилізувати перед установкою і стерилізувати або проводити ефективну біо-деконтамінацію із застосуванням валідованого методу перед кожною виробничою кампанією. Якщо під час роботи рукавички зазнають впливу оточуючого навколишнього середовища, після кожного контакту з ним слід проводити дез-

інфекцію із застосуванням затвердженої методики. Рукавички слід візуально перевіряти перед кожним використанням, а через певні відрізки часу здійснювати перевірку цілості.

4.22 Методи деконтамінації (очищення і біо-деконтамінація, а також, якщо необхідно, інактивація біологічних матеріалів) слід належним чином визначити та контролювати. Необхідним є процес очищення перед етапом біо-деконтамінації; будь-які остаточні залишки можуть знизити ефективність процесу деконтамінації. Необхідно також мати докази того, що використовувані засоби для очищення та біо-деконтамінації не чинять негативного впливу на продукцію, вироблену у бар'єрній системі обмеженого доступу або в ізоляторі.

i. У разі ізоляторів

Процес біо-деконтамінації всередині ізолятора має бути автоматизованим, валідованим і контрольованим у визначених межах параметрів циклу із застосуванням спороцидного засобу у відповідній формі (наприклад, у газоподібному або пароподібному стані). Рукавички слід належним чином розкласти з розведеними пальцями для забезпечення контакту із засобом. Застосовувані методи (очищення та спороцидної біо-деконтамінації) мають забезпечити відсутність життєздатних мікроорганізмів на внутрішніх поверхнях і в критичній зоні ізолятора.

ii. У разі бар'єрних систем обмеженого доступу (RABS)

Спороцидна дезінфекція має включати рутинне застосування спороцидного засобу з використанням валідованого методу стосовно якого доведено, що надійно охоплено всі ділянки внутрішніх поверхонь і забезпечено відповідне середовище для обробки в асептичних умовах.

### **Кваліфікація обладнання для чистих приміщень та чистого повітря**

4.23 Чисті приміщення та обладнання для чистого повітря, такі як установки з односпрямованим потоком повітря (unidirectional airflow – UDAF), бар'єрні системи обмеженого доступу та ізолятори, використовувані для виробництва стерильної продукції, мають пройти кваліфікацію стосовно необхідних характеристик навколишнього середовища. Для кожної виробничої операції необхідний відповідний рівень чистоти навколишнього середовища в «експлуатованому» стані, щоб звести до мінімуму ризик контамінації оброблюваної продукції або матеріалів. Необхідно підтримувати відповідні рівні чистоти в «оснащеному» стані та «експлуатованому» стані.

4.24 Кваліфікацію чистих приміщень та обладнання для чистого повітря слід проводити з використанням методології відповідно до вимог, викладених у додатку 15 «Кваліфікація та валідація» Настанови з GMP. Кваліфікацію чистих приміщень (включаючи класифікацію) слід чітко відрізняти від моніторингу навколишнього середовища під час роботи.



4.25 Кваліфікація чистих приміщень та обладнання для чистого повітря – це загальний процес оцінювання рівня відповідності класифікованого чистого приміщення або обладнання для чистого повітря своєму призначенню. Як частина вимог щодо кваліфікації, викладених у додатку 15 «Кваліфікація та валідація» Настанови з GMP, кваліфікація чистих приміщень та обладнання чистого повітря має включати (якщо це стосується конструкції/експлуатації установки):

- i. Випробування на герметичність та цілість встановленої системи фільтрів.
- ii. Випробування потоку повітря – об'єм та швидкість.
- iii. Випробування щодо різниці тиску повітря.
- iv. Випробування та візуалізація напрямку повітряного потоку.
- v. Мікробна контамінація повітря та поверхні.
- vi. Вимірювання температури.
- vii. Вимірювання відносної вологості.
- viii. Випробування на відновлення.
- ix. Випробування на герметичність/витік.

Довідкові матеріали стосовно кваліфікації чистих приміщень та обладнання для чистого повітря можна знайти в стандартах ISO серії 14644 та ідентичних стандартах ДСТУ ISO серії 14644.

4.26 Класифікація чистих приміщень є частиною кваліфікації чистих приміщень і являє собою метод оцінювання рівня чистоти повітря відповідно до специфікації для чистого приміщення або обладнання для чистого повітря шляхом визначення загальної концентрації частинок. Діяльність з класифікації слід планувати і виконувати таким чином, щоб уникнути будь-якого впливу на якість процесу або продукції. Наприклад, первинну класифікацію слід виконувати під час моделювання операцій, а повторну класифікацію – під час моделювання операцій або під час імітації процесу а асептичних умовах (aseptic process simulation – APS).

4.27 З метою класифікації в чистих приміщеннях слід визначати загальну кількість частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 0,5 мкм і 5 мкм. Таке визначення слід проводити як в «оснащеному» стані, так і під час моделювання операцій відповідно до критеріїв, зазначених у таблиці 1.

4.28 Для класифікації чистих приміщень мінімальну кількість місць відбору проб та їх розташування можна знайти в стандарті ISO 14644-1. Для зони асептичної обробки і оточуючого середовища (зони класу А і класу В, відповідно) слід розглянути додаткові місця відбору проб і оцінити всі критичні зони обробки, такі як точка наповнення і завантажувальні ротори з закупорювальними елементами для контейнерів. На основі задокументованої оцінки ризиків і знання процесу та операцій, виконуваних в зоні, слід визначити критичні місця обробки в цій зоні.

**Таблиця 1 – Максимально допустима загальна концентрація частинок при класифікації**

Клас	Максимально допустима загальна кількість частинок розміром $\geq 0,5$ мкм/м <sup>3</sup>		Максимально допустима загальна кількість частинок розміром $\geq 5$ мкм/м <sup>3</sup>	
	в «оснащеному» стані	в «експлуатованому» стані	в «оснащеному» стані	в «експлуатованому» стані
A	3 520	3 520	не визначено <sup>(a)</sup>	не визначено <sup>(a)</sup>
B	3 520	3 520	не визначено <sup>(a)</sup>	2 930
C	352 000	352 000	2 930	29 300
D	3 520 000	не встановлено <sup>(b)</sup>	29 300	не встановлено <sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> Можна розглянути класифікацію із визначенням кількості частинок розміром 5 мкм з огляду на стратегію контролю контамінації або історичний досвід щодо тенденцій.

<sup>(b)</sup> Для класу D норматив для «експлуатованого» стану не встановлено. Якщо можливо, виробник має встановити межі для «експлуатованого» стану на підставі оцінювання ризиків та даних поточного контролю.

4.29 Класифікацію чистих приміщень слід проводити в «оснащеному» стані та в «експлуатованому» стані.

- i. «Оснащений» стан – це умови, коли завершено встановлення всіх систем постачання, включаючи будь-яку функціонуючу систему нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC), основне виробниче обладнання встановлено відповідно до вимог, але не працює, а персонал в приміщенні відсутній.
- ii. «Експлуатований» стан – це умови, коли монтаж чистого приміщення завершено, система нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря повною мірою функціонує, обладнання встановлено та функціонує у визначеному виробником робочому режимі з максимальною кількістю присутнього персоналу, який виконує або імітує рутинні робочі операції.
- iii. Граничні значення для загальної кількості частинок, наведені вище в таблиці 1 для «оснащеного» стану, мають бути досягнуті після періоду «очищення» після завершення операцій та заходів з очищення/протирання лінії. Тривалість «очищення» (керівний норматив – менше 20 хвилин) має бути визначена під час кваліфікації приміщень і задокументована; її слід дотримуватися в процедурах повторного встановлення кваліфікованого стану щодо чистоти, якщо він був порушений під час роботи.

4.30 Швидкість потоку повітря, що подається системами з односпрямованим потоком повітря, слід чітко обґрунтувати в протоколі кваліфікації, включаючи місце для вимірювання швидкості потоку повітря. Швидкість потоку повітря слід розраховувати, вимірювати і підтримувати таким чином, щоб відповідний односпрямований рух повітря забезпечував захист продукції і відкритих компонентів на робочій позиції (наприклад, при виконанні опера-

цій з високим ступенем ризику, коли продукція та/або компоненти зазнають впливу оточуючого середовища). Системи односпрямованого потоку повітря мають забезпечувати однорідну швидкість потоку повітря в діапазоні 0,36-0,54 м/с (керівний норматив) на робочій позиції, якщо інше не є науково обґрунтованим у рамках стратегії контролю контамінації. Дослідження щодо візуалізації потоку повітря мають корелювати з вимірюванням швидкості повітря.

4.31 Визначення рівня мікробної контамінації чистих приміщень має бути частиною діяльності з кваліфікації чистих приміщень. Слід обґрунтувати кількість точок відбору проб на підставі задокументованого оцінювання ризиків і результатів, отриманих при класифікації приміщень і дослідженнях щодо візуалізації потоків повітря, а також з урахуванням знання про процеси і операції, що здійснюватимуть в цій зоні. Максимальні граничні значення щодо мікробної контамінації під час кваліфікації для кожного класу наведені в таблиці 2. Кваліфікацію слід проводити як для «оснащеного» стану, так і для «експлуатованого» стану.

**Таблиця 2 – Максимально допустиме мікробне навантаження при кваліфікації**

Клас	Проба повітря КУО/м <sup>3</sup>	Седиментаційна пластина (діаметр 90 мм) КУО/4 год <sup>(а)</sup>	Контактна пластина (діаметр 55 мм) КУО/пластина
A	відсутність росту		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

<sup>(а)</sup> Седиментаційні пластини слід виставляти на час проведення операцій і замінювати, згідно з вимогами, максимум через 4 години. Час експозиції має бути обґрунтований на підставі досліджень щодо коефіцієнта виявлення; не слід допускати висихання використовуваних середовищ.

**Примітка 1.** Для кваліфікації зони з конкретним класом чистоти слід застосовувати всі методи, зазначені в таблиці для даного класу. Якщо один з наведених у таблиці методів не застосовують або використовують альтернативні методи, слід належним чином обґрунтувати прийнятий підхід.

**Примітка 2.** У цій настанові граничні значення виражено як кількість КУО. Якщо використовують інші або нові технології, що дають результати не як кількість КУО, виробник повинен науково обґрунтувати застосовані граничні значення і, якщо можливо, співвіднести їх з кількістю КУО.

**Примітка 3.** У разі кваліфікації одягу персоналу слід застосовувати граничні значення для контактних пластин і відбитків рукавичок, наведені у таблиці 6.

**Примітка 4.** Методи відбору проб не мають створювати ризик контамінації для виробничих операцій.

4.32 Періодично відповідно до встановлених процедур слід проводити повторну кваліфікацію чистих приміщень та обладнання для чистого повітря. Повторна кваліфікація має включати, як мінімум:

- Класифікацію чистих приміщень (загальна концентрація частинок).
- Перевірку цілості кінцевих фільтрів.
- Вимірювання об'єму потоку повітря.
- Перевірку різниці тиску повітря між приміщеннями.
- Випробування швидкості повітря (**Примітка.** Для класів В, С і D випробування швидкості повітря слід проводити відповідно до результатів документованого оцінювання ризиків у рамках стратегії контролю контамінації. Однак таке випробування є необхідним для зон наповнення з односпрямованим потоком повітря (наприклад, при дозуванні препаратів, що піддають кінцевій стерилізації або у разі оточуючого середовища для зони класу А і бар'єрної системи обмеженого доступу). Для зон з не односпрямованим потоком повітря визначення швидкості слід замінити випробуванням щодо відновлення.

Максимальний період до повторної кваліфікації зон класів А і В становить 6 місяців.

Максимальний період до повторної кваліфікації зон класів С і D становить 12 місяців.

Відповідну повторну кваліфікацію, що включає, як мінімум, вищезазначені випробування, слід також проводити після завершення коригувальних заходів, вжитих для виправлення невідповідного стану обладнання або технічних засобів, або після внесення змін до обладнання, технічних засобів або процесів, залежно від обставин. У рамках процесу управління змінами слід визначити значимість змін. Приклади змін, що слід розглянути, включають такі (але не обмежуються ними):

- i. Переривання руху повітря, що впливає на роботу об'єкта.
- ii. Зміна конструкції чистого приміщення або робочих параметрів системи HVAC.
- iii. Спеціальне технічне обслуговування, що впливає на роботу об'єкта (наприклад, заміна кінцевих фільтрів).

## Дезінфекція

4.33 Дезінфекція чистих приміщень є особливо важливою. Їх слід ретельно очищати та дезінфікувати відповідно до письмової програми. Щоб дезінфекція була ефективною, слід проводити попереднє очищення для видалення забруднення з поверхонь. Програми очищення мають забезпечувати ефективне видалення залишків дезінфікуючих засобів. Слід використовувати більше одного виду дезінфікуючих засобів, щоб гарантувати, що у разі різних механізмів дії їх спільне використання буде ефективним стосовно бактерій і грибів. Дезінфекція має включати періодичне використання спороцидних засобів. Необхідно регулярно проводити моніторинг, щоб оцінити ефективність програми дезінфекції та виявити зміни щодо видів мікробної флори (наприклад, організмів, стійких до використовуваного в цей час режиму дезінфекції).

4.34 Процес дезінфекції має бути валідований. У ході валідаційних досліджень слід довести придатність та ефективність дезінфікуючих засобів при конкретному способі їх застосування у разі даного матеріалу поверхонь або у разі репрезентативного матеріалу, якщо це обґрунтовано, а також підтвердити терміни придатності приготованих для використання розчинів.

4.35 Дезінфікуючі та миючі засоби, використовувані в зонах класів А та В, перед застосуванням мають бути стерильними. Дезінфікуючі засоби, використовувані в зонах класів С і D, також мають бути стерильними, якщо це визначено у рамках стратегії контролю контамінації. Якщо виробник стерильної продукції розводить/приготовляє до використання дезінфікуючі та миючі засоби, він має це робити таким чином, щоб запобігти контамінації; ці засоби слід контролювати стосовно мікробіологічної чистоти. Розведені розчини слід поміщати в попередньо очищені (і, при необхідності, стерилізовані) контейнери і зберігати лише протягом визначеного терміну. Якщо дезінфікуючі та миючі засоби постачають «готовими до використання», то можуть бути прийняті результати, зазначені у сертифікатах аналізу або сертифікатах відповідності, за умови успішного завершення відповідної кваліфікації постачальника.

4.36 У разі використання для чистих приміщень і пов'язаних з ними поверхонь фумігації або дезінфекції парами (наприклад, парами перекису водню), ефективність будь-якого засобу для фумігації і системи диспергування має бути зрозумілою і валідованою.

## **5 Обладнання**

5.1 Має бути в наявності детальний письмовий опис конструкції обладнання (включаючи технологічні та інструментальні схеми, за необхідності). Його слід включити до початкового кваліфікаційного пакету та постійно актуалізувати.

5.2 На ранніх стадіях розробки у «специфікаціях вимог користувача» слід визначити вимоги до моніторингу обладнання та підтвердити їх під час кваліфікації. Необхідно визнати пов'язані з процесами та обладнанням аварійні ситуації та оцінити їх на предмет наявності тенденцій. Частота оцінювання аварійних ситуацій має ґрунтуватися на їх критичності (критичні аварійні ситуації слід розглядати негайно).

5.3 Наскільки це практично можливо, обладнання, фітінги та засоби обслуговування мають бути сконструйовані та встановлені таким чином, щоб операції, технічне обслуговування та ремонтні роботи можна було виконувати за межами чистого приміщення. Якщо технічне обслуговування слід виконувати в чистому приміщенні, а необхідні стандарти чистоти та/або асептики не можуть бути дотримані, необхідно розглянути такі запобіжні заходи, як обмеження доступу до робочої зони із дозволом лише для визначеного персоналу, розробка чітко визначених робочих протоколів та процедур технічного обслуговування. Також слід розглянути можливість додаткового очи-

щення, дезінфекції та моніторингу навколишнього середовища. Якщо необхідна стерилізація обладнання, її слід проводити, якщо можливо, після його повного збирання.

5.4 Процес очищення має бути валідованим стосовно його спроможності:

i. Видаляти будь-які залишки або сміття, що можуть негативно вплинути на ефективність використовуваного дезінфікуючого засобу.

ii. Мінімізувати контамінацію продукції хімічними речовинами, мікроорганізмами та твердими частинками під час процесу та перед дезінфекцією.

5.5 У разі процесів в асептичних умовах частини обладнання, що безпосередньо та опосередковано контактують з продукцією, слід стерилізувати. Частини обладнання, що безпосередньо контактують з продукцією, – це ті, через які проходить продукція, наприклад, наповнювальні голки або насоси. Частини обладнання, що контактують з продукцією опосередковано, – це частини обладнання, які не контактують з продукцією, але можуть контактувати з іншими стерильними поверхнями, стерильність яких є критично важливою для загальної стерильності продукції (наприклад, стерилізовані предмети, такі як ротор для пробок і напрямні, а також стерилізовані компоненти).

5.6 Все обладнання, таке як стерилізатори, системи обробки повітря (включаючи фільтрацію повітря) та системи водопостачання має підлягати кваліфікації, моніторингу та плановому технічному обслуговуванню. Після завершення технічного обслуговування на їх повернення до використання має бути виданий дозвіл.

5.7 У разі проведення незапланованого технічного обслуговування обладнання, критично важливого для стерильності продукції, необхідно провести і задокументувати оцінювання потенційного впливу технічного обслуговування на стерильність продукції.

5.8 Не допускається, щоб через перегородку між зоною класу А або В і зоною обробки з нижчим класом чистоти повітря проходила конвеєрна стрічка, за винятком випадків, коли сама стрічка постійно стерилізується (наприклад, у стерилізаційному тунелі).

5.9 Лічильники частинок, включаючи трубки для відбору проб, мають бути кваліфікованими. Необхідно брати до уваги рекомендовані виробником специфікації стосовно діаметру трубки та радіусів вигину. Довжина трубки, як правило, не має перевищувати 1 м, якщо інше не обґрунтовано, а кількість вигинів слід звести до мінімуму. Для цілей класифікації слід використовувати портативні лічильники частинок з короткою трубкою для відбору проб. В системах з односпрямованим потоком повітря слід використовувати ізокінетичні головки для відбору проб. Їх слід відповідним чином орієнтувати і розташовувати якомога ближче до критичного місця, щоб забезпечити репрезентативність проб.

## **6 Системи постачання**

6.1 Характер і ступінь контролю, застосовуваного до систем постачання, мають бути пропорційними обумовленому цими системами ризику для якості продукції. Вплив слід визначити шляхом оцінювання ризиків і задокументувати в рамках стратегії контролю контамінації.

6.2 Як правило, системи постачання, що обумовлюють вищий рівень ризику, – це ті, що:

i. Безпосередньо контактують з продукцією, наприклад, вода для миття та ополіскування, газу та пара для стерилізації.

ii. Контактують з матеріалами, що зрештою стануть частиною продукції.

iii. Контактні поверхні, які контактують з продукцією.

iv. Іншим чином безпосередньо впливають на продукцію.

6.3 Системи постачання слід проектувати, встановлювати, кваліфікувати, експлуатувати, обслуговувати та контролювати таким чином, щоб гарантувати, що система постачання функціонує належним чином.

6.4 Результати щодо критичних параметрів та критичних показників якості систем постачання, що становлять високий ризик, слід піддавати регулярному аналізу тенденцій, щоб гарантувати, що можливості системи залишаються на належному рівні.

6.5 Протягом усього життєвого циклу системи постачання слід вести протоколи щодо її монтажу. Такі протоколи мають містити поточні креслення та принципові схеми, списки будівельних матеріалів та специфікації системи. Як правило, важлива інформація включає такі аспекти, як:

i. Напрямок потоку у трубопроводі, ухили, діаметр і довжина.

ii. Дані про резервуари та ємності.

iii. Клапани, фільтри, зливи, точки відбору проб і місця користування.

6.6 Трубопроводи, канали та інші комунікації не слід розміщувати в чистих приміщеннях. Якщо це неминуче, то їх необхідно встановлювати таким чином, щоб не створювати заглиблень, незакритих отворів і поверхонь, які важко очищати. Монтаж має дозволяти очищення та дезінфекцію зовнішньої поверхні трубопроводів.

### **Системи водопостачання**

6.7 Установку для підготовки води та системи її розподілу слід проектувати, конструювати, монтувати, вводити в експлуатацію, кваліфікувати, контролювати та обслуговувати таким чином, щоб запобігти мікробній контамінації та забезпечити надійне постачання води належної якості. Необхідно вжити заходів для мінімізації ризику наявності твердих частинок, мікробної контамінації/проліферації та контамінації ендотоксинами/пірогенами (наприклад, за допомогою нахилу трубопроводів для забезпечення повного дренажу та уникнення «мертвих зон»). Якщо система обладнана фільтрами, особливу увагу слід приділяти їх моніторингу та технічному обслуговуванню. Вироб-

лювана вода має відповідати вимогам чинної монографії *Державної фармакопеї України (ДФУ) або іншої* відповідної фармакопеї.

6.8 Системи водопостачання слід кваліфікувати та валідувати для підтримання належного рівня контролю фізичних, хімічних та мікробіологічних показників, враховуючи вплив сезонних коливань.

6.9 У трубопроводах системи водопостачання потік води має залишатися турбулентним, щоб мінімізувати ризик адгезії мікроорганізмів і подальшого утворення біоплівки. Швидкість потоку слід встановити під час кваліфікації та регулярно контролювати.

6.10 Воду для ін'єкцій (WFI) слід виробляти з води, що відповідає встановленим в процесі кваліфікації специфікаціям, зберігати і розподіляти таким чином, щоб мінімізувати ризик росту мікроорганізмів (наприклад, шляхом постійної циркуляції при температурі понад 70 °C). Воду для ін'єкцій слід отримувати шляхом дистиляції або за допомогою процесу очищення, який є еквівалентним дистиляції. Це може бути зворотний осмос у поєднанні з іншими відповідними методами, такими як електродеіонізація, ультрафільтрація або нанофільтрація.

6.11 Якщо резервуари для зберігання води для ін'єкцій обладнані гідрофобними фільтрами, що затримують бактерії, ці фільтри не мають бути джерелом контамінації, а цілість фільтра слід перевіряти перед установкою і після використання. Слід передбачити засоби контролю для запобігання утворенню конденсату на фільтрі (наприклад, шляхом нагрівання).

6.12 Для мінімізації ризику утворення біоплівки слід здійснювати стерилізацію, дезінфекцію або регенерацію систем водопостачання за заздалегідь визначеним графіком, а також як коригувальні заходи після отримання результатів, що є поза межами граничних норм або специфікацій. Після дезінфекції системи водопостачання за допомогою хімічних засобів слід застосовувати валідовану процедуру ополіскування/промивання. Після дезінфекції/регенерації слід провести випробування води. До того, як систему водопостачання повернуть до використання, мають бути схвалені результати хімічних випробувань, а результати мікробіологічних досліджень/випробувань на ендотоксини мають бути перевірені на відповідність специфікаціям і затверджені до сертифікації/видачі дозволу на випуск серій, виготовлених з використанням води з цієї системи.

6.13 Необхідно проводити регулярний постійний моніторинг хімічних та мікробіологічних показників систем водопостачання, щоб гарантувати постійну відповідність води фармакопейним вимогам. Рівні попередження слід встановлювати на підставі даних первинної кваліфікації, а потім періодично переоцінювати на основі даних, отриманих під час подальших повторних кваліфікацій, рутинного моніторингу та розслідувань. З метою виявлення будь-яких несприятливих тенденцій в роботі системи необхідно здійснювати огляд даних поточного моніторингу. У програмі відбору проб слід врахувати вимоги стратегії контролю контамінації; щоб забезпечити регулярний відбір репрезентативних проб води для аналізу до програми необхідно включити



відбір проб у всіх отворах та місцях користування через певні відрізки часу. Плани відбору проб мають бути складені на підставі даних з кваліфікації і з урахуванням відбору проб з потенційних найгірших місць; ці плани мають передбачати щоденний відбір принаймні однієї репрезентативної проби води, використовуваної для виробничих процесів.

6.14 Відхилення за рівень попередження слід документувати та аналізувати, а також розслідувати, щоб визначити, чи є відхилення одиничною подією, чи результати свідчать про несприятливу тенденцію або погіршення стану системи. Необхідно досліджувати кожне відхилення від межі, що потребує вживання заходів, щоб встановити ймовірні першопричини і будь-який потенційний вплив на якість продукції та виробничі процеси як результат використання такої води.

6.15 У системах води для ін'єкцій мають бути системи безперервного моніторингу таких показників як загальний органічний вуглець (Total Organic Carbon – TOC) і електропровідність, оскільки вони можуть дати кращу інформацію про загальні експлуатаційні характеристики системи, ніж дискретний відбір проб. Розташування датчиків слід визначати на підставі оцінювання ризиків.

### **Використання пари як прямого стерилізаційного агента**

6.16 Вода, що подають на генератор чистої пари, має бути належним чином очищена. Генератори чистої пари слід проектувати, кваліфікувати та експлуатувати таким чином, щоб гарантувати відповідність якості виробленої пари встановленим вимогам щодо вмісту хімічних речовин та ендотоксинів.

6.17 Пара, використовувана як прямий стерилізаційний агент, має бути відповідної якості і не містити домішок у кількості, що може спричинити контамінації продукції або обладнання. У разі генератора, що постачає чисту пару, використовувану для прямої стерилізації матеріалів або поверхонь, які контактують з продукцією (наприклад, завантаження до автоклаву пористих твердих матеріалів), конденсат пари має відповідати вимогам чинної монографії «Вода для ін'єкцій» *Державної фармакопеї України (ДФУ) або іншої відповідної фармакопеї* (для конденсату пари не є обов'язковим випробування мікробіологічної чистоти). Для забезпечення регулярного відбору репрезентативної проби чистої пари для аналізу слід розробити відповідний графік відбору проб. За валідованими параметрами необхідно періодично оцінювати й інші аспекти якості чистої пари, використовуваної для стерилізації. До цих параметрів слід віднести (якщо не обґрунтовано інше): гази, що не конденсуються, значення сухості (фракція сухості) і перегрів.

### **Гази і системи вакууму**

6.18 Гази, що безпосередньо контактують з поверхнею продукції/первинної упаковки, мають відповідати вимогам щодо хімічного складу, вмісту твердих частинок і мікроорганізмів. З урахуванням призначення і типу

газу, а також конструкції системи генерації газу мають бути зазначені всі відповідні параметри газу, включаючи вміст масла і води, і, якщо це є застосовним, ці параметри мають відповідати вимогам чинної монографії *Державної фармакопеї України (ДФУ) або іншої* відповідної фармакопеї або вимогам до якості продукції.

6.19 Гази, використовувані для процесів в асептичних умовах, слід фільтрувати через фільтр стерилізаційного класу (з номінальним розміром пор не більше 0.22 мкм) на місці використання. Якщо фільтр використовують у виробництві серії (наприклад, для фільтрації газу, використовуваного для захисту продукції, наповнення якою здійснюють в асептичних умовах), або як фільтр для вентиля на ємності з продукцією, то цей фільтр необхідно випробувати на цілість, а результати розглядати у процесі сертифікації/видачі дозволу на випуск серії. Будь-які трубопроводи або шланги, розташовані після кінцевого стерилізаційного фільтра, мають бути простерилізовані. Якщо в процесі використовують гази, слід періодично проводити мікробіологічний моніторинг газу в місці його використання.

6.20 Якщо зворотний потік з систем вакууму або систем тиску становить потенційний ризик для продукції, необхідно передбачити механізм(и) для запобігання зворотному потоку при відключенні системи вакууму або системи тиску.

### **Системи нагрівання й охолодження, а також гідравлічні системи**

6.21 Основне обладнання, пов'язане з гідравлічними системами, системами нагрівання й охолодження, слід, за можливості, розташовувати за межами приміщення для наповнення. Необхідно передбачити відповідні засоби контролю для запобігання будь-якому розливу і/або перехресній контамінації, що обумовлена рідинами у системах.

6.22 Має бути можливість виявлення будь-яких витоків з цих систем, що можуть становити ризик для продукції (наприклад, система індикації витоків).

## **7. Персонал**

7.1 Для забезпечення відповідності вимогам GMP стосовно виробництва та поводження зі стерильною продукцією виробник має забезпечити наявність у достатній кількості відповідного персоналу, який має належну кваліфікацію, підготовку та досвід щодо виробництва та випробування стерильної продукції, а також щодо будь-якої специфічної технології виробництва, використовуваної на виробничій дільниці.

7.2 У чистих приміщеннях має бути присутня лише мінімальна кількість необхідного персоналу. Щоб не поставити під загрозу забезпечення стерильності, під час таких заходів, як первинна кваліфікація і моделювання процесу в асептичних умовах, слід визначити, задокументувати і розглянути максимальну кількість операторів в чистих приміщеннях.

7.3 Увесь персонал, включаючи співробітників, які виконують прибирання, технічне обслуговування, моніторинг, а також тих, хто має доступ до чистих приміщень, повинен регулярно проходити навчання, атестацію щодо навиків одягання і оцінювання знань з дисциплін, пов'язаних з належним виробництвом стерильної продукції. Таке навчання має включати базові елементи мікробіології та гігієни з особливим акцентом на практичні навички роботи в чистих приміщеннях, контроль контамінації, методи роботи в асептичних умовах і захист стерильної продукції (для тих операторів, які мають доступ до чистих приміщень класу В та/або втручаються в зони класу А), а також на потенційні наслідки для безпеки пацієнта, якщо продукція не є стерильною. Рівень підготовки персоналу має залежати від критичності його функцій та сфери діяльності.

7.4 Персонал, який має доступ до зон класів А і В, має пройти навчання щодо переодягання для роботи в асептичних умовах та поведінці при роботі в асептичних умовах. Дотримання процедур переодягання для роботи в асептичних умовах слід підтверджувати шляхом оцінювання та періодичного повторного оцінювання щонайменше один раз на рік; таке оцінювання має включати як візуальний огляд, так і мікробіологічну оцінку (із застосуванням моніторингу таких ділянок, як пальці в рукавичках, передпліччя, область грудей та капюшону (маска для обличчя / лоб)) (допустимі норми див. у п. 9.30). Доступ без нагляду до зон класу А і класу В, де проводять або будуть проводити операції в асептичних умовах, має бути дозволений тільки належним чином кваліфікованому персоналу, який успішно пройшов оцінювання навичок переодягання і брав участь в успішному проведенні моделювання процесу в асептичних умовах.

7.5 Заборонений доступ некваліфікованого персоналу до чистих приміщень класу В або класу А, що є в стані експлуатації. Якщо у виняткових випадках це необхідно, виробники мають встановити письмові методики із описом процедури, за допомогою якої некваліфікований персонал допускається в зони класів В і А. Спеціально призначена особа виробника має здійснювати нагляд за некваліфікованим персоналом під час його діяльності та оцінювати вплив цієї діяльності на чистоту зони. Доступ таких осіб необхідно оцінювати та протоколювати відповідно до вимог фармацевтичної системи якості.

7.6 Мають існувати системи для дискваліфікації персоналу щодо роботи в чистих приміщеннях або щодо доступу до них без нагляду, які ґрунтуються на таких аспектах, як постійне оцінювання та/або виявлення несприятливих тенденцій за результатами програми моніторингу персоналу та/або після того, як персонал приймав участь в проведенні моделювання процесу в асептичних умовах, що завершився з негативним результатом. Після дискваліфікації оператора необхідно пройти повторне навчання та повторну кваліфікацію, перш ніж дозволити йому надалі брати участь у роботі в асептичних умовах. Для операторів, які мають доступ до чистих приміщень класу В або виконують втручання у зони класу А, при такій повторній кваліфікації слід

враховувати участь в успішному проведенні моделювання процесу в асептичних умовах.

7.7 Для запобігання надмірному виділенню частинок або підвищеному ризику мікробної контамінації вкрай важливими є високі стандарти особистої гігієни і чистоти. Персонал, задіяний у виробництві стерильної продукції, має бути проінструктований про необхідність повідомляти про будь-який специфічний стан здоров'я або захворювання, що можуть бути причиною виділення аномальної кількості або видів контамінантів і, відповідно, бути підставою для заборони доступу в чисте приміщення. Призначена компетентна особа має визначити перелік станів здоров'я та описати в методиках заходи, що слід вжити стосовно персоналу, який може створювати надмірну небезпеку щодо мікробної контамінації.

7.8 Персоналу, який приймав участь у обробці матеріалів з тканин людини або тварин, або культур мікроорганізмів, відмінних від тих, що використовують у поточному виробничому процесі, або у будь-якій діяльності, що може мати негативний вплив на якість (наприклад, мікробна контамінація), заборонено заходити в чисті зони, якщо не були дотримані і задокументовані чітко визначені та ефективні процедури деконтамінації та входу.

7.9 В чистих зонах не допускається носити наручні годинники та ювелірні прикраси, а також використовувати, косметику; інші особисті речі, такі як мобільні телефони та будь-які інші предмети, що не є необхідними, заборонено вносити у чисті зони. Електронні пристрої, що використовують в чистих приміщеннях, наприклад, мобільні телефони та планшети, доставлені виробником виключно для використання в чистих приміщеннях, можуть бути дозволені у тому разі, коли вони мають належну конструкцію, що дозволяє проводити очищення та дезінфекцію відповідно до класу, в якому їх використовують. Використання та дезінфекція такого обладнання мають бути передбачені в рамках стратегії контролю контамінації.

7.10 Процедури переодягання та миття рук в чистих приміщеннях мають відповідати письмовій методиці, розробленій з метою мінімізації забруднення одягу для чистих приміщень та/або перенесення забруднюючих речовин в чисті зони.

7.11 Одяг та його якість мають відповідати технологічному процесу та класу робочої зони. Його слід носити таким чином, щоб захищати продукт від контамінації. Якщо необхідно, щоб одяг обраного виду забезпечував захист оператора від продукції, він не має ставити під загрозу захист продукції від контамінації. Спеціальний одяг слід візуально перевіряти на чистоту і цілість безпосередньо перед і після одягання. Цілість одягу також слід перевіряти після виходу з приміщення. У разі стерилізованого спеціального одягу та захисних окулярів/щитків перед їх використанням особливу увагу слід приділити тому, щоб переконатися, що вони пройшли процес стерилізації, час зберігання не перевищений, а при візуальній перевірці встановлено, що цілість упаковки не порушена. Спеціальний одяг багаторазового використання (включаючи захисні окуляри/щиток) слід замінювати у разі виявлення

пошкоджень або з певною періодичністю, визначеною під час досліджень з кваліфікації. При кваліфікації спеціального одягу слід враховувати будь-які необхідні вимоги до його випробувань, включаючи пошкодження спеціального одягу, які не можуть бути виявлені лише при візуальному огляді.

7.12 Одяг слід обирати таким чином, щоб обмежити виділення частинок внаслідок руху операторів.

7.13 Нижче наведено опис типового одягу, необхідного для кожного класу чистоти:

i. Клас В (включаючи доступ/втручання до зони класу А): перед одяганням спеціального одягу слід одягати відповідний одяг, призначений для носіння під стерильним костюмом (див. п. 7.14). Під час надягання стерилізованого спеціального одягу слід використовувати належним чином простерилізовані, неопудрені, гумові або пластикові рукавички. Стерильний головний убір має закривати все волосся (включаючи волосся на обличчі), а якщо він відокремлений від решти одягу, його слід заправити в горловину стерильного костюма. Стерильна маска для обличчя та стерильні захисні окуляри/щиток (наприклад, окуляри) мають закривати всю шкіру обличчя та запобігати поширенню крапель і частинок. Слід носити відповідне стерильне взуття (наприклад, бахіли). Штанини брюк необхідно заправити всередину взуття. Рукава одягу слід заправити в другу пару стерильних рукавичок, що одягаються поверх пари, яка була надягнута при одяганні спеціального одягу. Від спеціального одягу практично не мають відокремлюватися волокна або частинки; спеціальний одяг призначений для затримування частинок, що виділяються з тіла. Під час кваліфікації спеціального одягу слід оцінити його здатність до відокремлення частинок та їх утримання. Спеціальний одяг має бути упакований і складений таким чином, щоб оператор мав змогу одягати його, не торкаючись зовнішньої поверхні одягу, і таким чином, щоб одяг не торкався підлоги.

ii. Клас С: волосся, борода і вуса мають бути закриті. Необхідно носити комбінезон або двокомпонентний брючний костюм, що щільно прилягає на зап'ястях і має високий комір, а також належним чином продезінфіковане взуття або бахіли. Від одягу практично не мають відокремлюватися волокна і частинки.

iii. Клас D: волосся, борода і вуса мають бути закриті. Необхідно носити звичайний захисний костюм і належним чином продезінфіковане взуття або бахіли. Необхідно вжити відповідних заходів, щоб уникнути будь-якого потрапляння забруднень ззовні чистої зони.

iv. При виконанні робіт, що, як визначено в рамках стратегії контролю контамінації, становлять ризик контамінації, у зонах класів С і D може знадобитися додатковий спеціальний одяг, включаючи рукавички і маску для обличчя.

7.14 Щоб забезпечити збереження чистоти спеціального одягу для чистих приміщень, його слід одягати в кімнатах для переодягання відповідного класу чистоти. Повсякденний одяг, включаючи шкарпетки (крім особистої

білизни), не слід заносити в кімнати для переодягання, що ведуть безпосередньо до зон класів В і С. Перед входом до кімнат для переодягання класів В і С слід вдягати комбінезони або двокомпонентні брючні костюми, що закривають руки і ноги на всю довжину, а також шкарпетки, що закривають ступні ніг. Костюми та шкарпетки не мають створювати ризик забруднення зони переодягання або процесів.

7.15 Кожен оператор, який входить до зони класу В або А, має одягати чистий, стерилізований захисний одяг (включаючи захисні окуляри/щитки і маски) відповідного розміру при кожному вході. У рамках кваліфікації одягу слід визначити максимальний період носіння протягом робочої зміни стерилізованого одягу без його заміни.

7.16 Під час операцій слід регулярно дезінфікувати рукавички. Спеціальний одяг та рукавички слід негайно замінювати, якщо вони пошкоджені або становлять будь-який ризик контамінації продукції.

7.17 Багаторазовий одяг для чистих зон слід прати в пральні, належним чином відокремленій від виробничих операцій, із використанням кваліфікованого процесу з гарантуванням того, що одяг не буде пошкоджений та/або забруднений волокнами або частинками під час багаторазового прання. Використання пральні не має створювати ризик контамінації або перехресної контамінації. Неправильне поводження з одягом та його використання може призвести до пошкодження волокон та підвищити ризик відділення частинок. Після прання та перед пакуванням спеціальний одяг слід оглянути на предмет пошкоджень та візуальної чистоти. В рамках програми з кваліфікації одягу необхідно оцінити та визначити процеси управління одягом, включаючи максимальну кількість циклів прання та стерилізації.

7.18 Слід звести до мінімуму діяльність в чистих зонах, що не є критичною для виробничих процесів, особливо коли виконують операції в асептичних умовах. Пересування персоналу має бути повільним, контрольованим і методичним, щоб уникнути надмірного поширення частинок і мікроорганізмів через надмірну активність. Оператори, які виконують операції в асептичних умовах, повинні постійно дотримуватися техніки роботи в асептичних умовах для запобігання зміні потоків повітря, що може призвести до потрапляння в критичну зону повітря нижчої якості. Слід обмежити рух поблизу критичної зони та уникати перешкод на шляху односпрямованого потоку повітря (первинного повітря). В рамках програми навчання слід розглянути дослідження щодо візуалізації повітряних потоків.

## **8. Виробництво та спеціальні технології**

### **Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації**

8.1 Щоб продукція була придатна для стерилізації, підготовку компонентів і матеріалів слід здійснювати в чистому приміщенні, як мінімум, класу D для зниження ризику контамінації мікроорганізмами, ендотоксинами/пірогенами та частинками. Якщо для продукції існує високий або незви-

чайний ризик мікробної контамінації (наприклад, продукція активно підтримує ріст мікроорганізмів, продукцію необхідно витримувати протягом тривалого часу перед наповненням або її обробку здійснюють переважно у відкритих ємностях), то виготовлення слід здійснювати у середовищі, як мінімум, класу С. Виготовлення мазей, кремів, суспензій та емульсій перед кінцевою стерилізацією слід здійснювати у середовищі, як мінімум, класу С.

8.2 Щоб забезпечити належний контроль стосовно контамінації частинками, ендотоксинами/пірогенами та мікроорганізмами, контейнери та компоненти первинного пакування слід очищати з використанням валідованих процесів.

8.3 Наповнення продукцією, що піддають кінцевій стерилізації, слід здійснювати в навколишньому середовищі, як мінімум, класу С.

8.4 Якщо у рамках стратегії контролю контамінації визначено, що продукція піддається підвищеному ризику контамінації з навколишнього середовища, наприклад, через те, що операція з наповнення відбувається повільно, контейнери мають широку горловину або перед закриттям обов'язково неминуче зазнають впливу навколишнього середовища протягом часу, що перевищує декілька секунд, у таких випадках продукцію слід наповнювати в зоні класу А з оточуючим середовищем, як мінімум, класу С.

8.5 Якщо можливо, для зменшення рівня біологічного навантаження та кількості частинок перед наповненням остаточних контейнерів для препарату обробка нерозфасованого розчину має включати етап фільтрації з використанням фільтра, що затримує мікроорганізми; слід встановити максимально допустимий час між приготуванням та наповненням.

8.6 Приклади операцій, які необхідно виконувати в зонах з різними класами чистоти, наведені в таблиці 3.

**Таблиця 3 – Приклади виробничих операцій у зонах з певним класом чистоти у разі продукції, що піддають кінцевій стерилізації**

<b>Клас А</b>	— Наповнення контейнерів продукцією, якщо існує підвищений ризик.
<b>Клас С</b>	— Приготування розчинів, якщо існує підвищений ризик. — Наповнення контейнерів продукцією.
<b>Клас D</b>	— Приготування розчинів і компонентів для подальшого наповнення.

### **Виготовлення та обробка в асептичних умовах**

8.7 Слід чітко визначити процес в асептичних умовах. Необхідно ідентифікувати, провести оцінювання і належним чином контролювати ризики, пов'язані з процесом в асептичних умовах, а також будь-які пов'язані з ним вимоги. У рамках стратегії контролю контамінації на дільниці слід чітко визначити критерії прийнятності для цих засобів контролю, вимоги до моніторингу та перевірки їх ефективності. Необхідно описати і впровадити методи і процедури контролю цих ризиків. Слід офіційно задокументувати прийняття залишкових ризиків.

8.8 Під час підготовки навколишнього середовища для роботи в асептичних умовах на всіх стадіях обробки (включаючи стадії до і після стерилізації нерозфасованої продукції), а також до моменту закупорювання продукції в її кінцевому контейнері слід вживати запобіжні заходи (у рамках стратегії контролю контамінації на дільниці) для мінімізації контамінації мікроорганізмами, ендотоксинами/пірогенами та частинками. У чистих приміщеннях слід звести до мінімуму присутність матеріалів, від яких здатні відокремлюватись частинки і волокна.

8.9 Щоб зменшити потребу в критичних втручаннях у зоні класу А і звести до мінімуму ризик контамінації слід розглянути, якщо можливо, використання такого обладнання, як бар'єрні системи обмеженого доступу, ізолятори або інші системи. Для уникнення прямих критичних втручань людини також можна розглянути роботизацію та автоматизацію процесів (наприклад, сухожаровий тунель, автоматизоване завантаження ліофілізатора, стерилізація на місці).

8.10 Приклади операцій, які необхідно виконувати в зонах з різними класами чистоти, наведені в таблиці 4.

**Таблиця 4 – Приклади виробничих операцій у зонах з певним класом чистоти у разі процесів в асептичних умовах**

<b>Клас А</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Збирання в асептичних умовах обладнання для наповнення.</li> <li>— З'єднання, здійснені в асептичних умовах (де стерилізовані поверхні, що контактують з продукцією, зазнають впливу оточуючого середовища), які розташовані після кінцевого стерилізаційного фільтра. Такі з'єднання слід стерилізувати паром на місці, якщо це можливо.</li> <li>— Додавання інгредієнтів та змішування в асептичних умовах.</li> <li>— Поповнення стерильної нерозфасованої продукції, контейнерів і закупорювальних засобів.</li> <li>— Виймання зі стерилізаторів та охолодження виробів без захисту (наприклад, без упаковки).</li> <li>— Подача та транспортування по конвеєру стерильних компонентів первинної упаковки на лінії наповнення в асептичних умовах без обгортки.</li> <li>— Наповнення та закупорювання в асептичних умовах таких контейнерів, як ампули, флакони з пробками, переміщення відкритих або частково закупорених флаконів.</li> <li>— Завантаження ліофілізатора.</li> </ul>
<b>Клас В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Оточуюче середовище для зони класу А (якщо це не ізолятор).</li> <li>— Транспортування по конвеєру або подача захищених від впливу навколишнього середовища обладнання, компонентів і допоміжних предметів для переміщення їх в зону класу А.</li> </ul>
<b>Клас С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Приготування розчинів, які мають бути відфільтровані, включаючи відбір проб та зважування.</li> </ul>



## Продовження таблиці 4

<b>Клас D</b>	— Очищення обладнання.
	— Поводження з компонентами, обладнанням та аксесуарами після очищення.
	— Збирання під захистом фільтрованого через HEPA-фільтр потоку повітря очищених компонентів, обладнання та аксесуарів перед їх стерилізацією.
	— Збирання закритих і стерилізованих систем одноразового використання із застосуванням їх внутрішніх стерильних з'єднувальних пристроїв.

8.11 У разі стерильних препаратів, чий остаточний склад не дозволяє їх фільтрувати, слід врахувати такі аспекти:

- i. Все обладнання, що контактує з препаратом і компонентами, перед використанням має бути простерилізоване.
- ii. Усі вихідні матеріали або проміжна продукція мають бути простерилізовані; їх слід додавати в асептичних умовах.
- iii. Нерозфасовані розчини або проміжна продукція мають бути простерилізовані.

8.12 Розпакування, збирання і підготовку стерилізованого обладнання, компонентів і допоміжних засобів, що мають прямий або непрямий контакт з продукцією, слід розглядати як процес в асептичних умовах і здійснювати в зоні класу А з оточуючим середовищем класу В. Налаштування лінії з наповнення та процес дозування стерильної продукції слід розглядати як процес в асептичних умовах і здійснювати у зоні класу А з оточуючим середовищем класу В. Якщо використовують ізолятор, оточуюче середовище має відповідати вимогам, викладеним у п. 4.20.

8.13 Приготування та дозування стерильної продукції, такої як мазі, креми, суспензії та емульсії, слід здійснювати у зоні класу А з оточуючим середовищем класу В, якщо продукція і компоненти зазнають впливу навколишнього середовища і продукцію не піддають подальшій фільтрації (через фільтр стерилізаційного класу) або кінцевій стерилізації. Якщо використовують ізолятор або бар'єрну систему обмеженого доступу, оточуюче середовище має відповідати вимогам, викладеним у п. 4.20.

8.14 З'єднання в асептичних умовах слід здійснювати в зоні класу А з оточуючим середовищем класу В, якщо тільки їх не стерилізують в подальшому на місці, або здійснювати з використанням внутрішніх стерильних з'єднувальних пристроїв, що зводить до мінімуму будь-яку потенційну контамінацію з безпосереднього навколишнього середовища. Внутрішні стерильні з'єднувальні пристрої мають бути сконструйовані таким чином, щоб зменшити ризик контамінації.

Якщо використовують ізолятор, оточуюче середовище має відповідати вимогам, викладеним у п. 4.20. З'єднання в асептичних умовах слід належ-

ним чином оцінювати, а їх ефективність перевіряти. Вимоги щодо внутрішніх стерильних з'єднувальних пристроїв див. у пп. 8.129 та 8.130.

8.15 Маніпуляції в асептичних умовах (у тому числі з внутрішніми стерильними з'єднувальними пристроями) слід звести до мінімуму за рахунок використання інженерних проектних рішень, таких як обладнання, що заздалегідь збирають і стерилізують. Якщо можливо, трубопроводи та обладнання, що контактують з продукцією, слід заздалегідь збирати та стерилізувати на місці.

8.16 Необхідно мати затверджений перелік дозволених і кваліфікованих втручань, як регламентних, так і коригувальних, які можуть мати місце під час виробництва (див. п. 9.34). Щоб забезпечити ефективну мінімізацію ризику забруднення навколишнього середовища, процесу та продукції, такі втручання мають бути ретельно розроблені. Процес розробки втручань має включати розгляд будь-якого впливу на повітряні потоки, критичні поверхні та продукцію. Якщо можливо, слід використовувати інженерні рішення для мінімізації вторгнення операторів під час такого втручання. Слід постійно дотримуватися техніки роботи в асептичних умовах, включаючи належне використання стерильних інструментів для маніпуляцій. За допомогою управління ризиками та моделювання процесу в асептичних умовах слід провести попереднє оцінювання методик, в яких наведено перелік видів регламентних і коригувальних втручань, а також способи їх виконання; ці методики слід актуалізувати. Некваліфіковані втручання допускаються лише у виняткових випадках, з належним урахуванням пов'язаних з втручанням ризиків та дозволу з боку відділу з якості. Детальну інформацію щодо проведеного втручання слід розглядати шляхом оцінювання ризиків, реєструвати і повністю досліджувати в рамках фармацевтичної системи якості виробника. Будь-які некваліфіковані втручання мають пройти ретельне оцінювання з боку відділу з якості та бути враховані при випуску серії.

8.17 Втручання і зупинки слід реєструвати у протоколі серії. Кожну зупинку лінії або втручання необхідно належним чином документувати в протоколі серії із зазначенням часу, тривалості події та залучених операторів (див. п. 9.34).

8.18 Тривалість кожного аспекту підготовки та обробки в асептичних умовах слід звести до мінімуму і обмежити максимально допустимим часом, який встановлено і валідовано, у тому числі:

i. Час очікування між етапами очищення, сушіння і стерилізації обладнання, компонентів і контейнерів.

ii. Час витримування стерилізованого обладнання, компонентів та контейнерів перед використанням, а також тривалість наповнення/збирання.

iii. Час витримування перед використанням незараженого середовища, такого як бар'єрна система обмеженого доступу або ізолятор.

iv. Час між початком виготовлення продукції та її стерилізацією або фільтрацією через фільтр, що затримує мікроорганізми (якщо це застосовується), до закінчення процесу наповнення в асептичних умовах. Для кожного

препарату із врахуванням його складу і передбаченого способу зберігання слід встановити максимально допустимий час.

v. Час витримання простерилізованої продукції перед наповненням.

vi. Час обробки в асептичних умовах.

vii. Час наповнення.

8.19 Операції в асептичних умовах (включаючи моделювання процесу в асептичних умовах) слід регулярно піддавати контролю з боку персоналу, який має спеціальний досвід щодо обробки в асептичних умовах, з метою перевірки правильності виконання операцій, включаючи поведінку оператора в чистому приміщенні, а також для припинення невідповідних дій у разі їх виявлення.

### **Завершальний етап виготовлення стерильної продукції**

8.20 Відкриті контейнери, що є первинною упаковкою, слід зберігати в умовах класу А з відповідним для технологічного процесу оточуючим середовищем, як описано в п. 4.20. Стосовно частково закупорених флаконів або переднаповнених шприців див. п. 8.126.

8.21 Остаточні контейнери (первинні упаковки) слід закупорювати за допомогою належним чином валідованих методів.

8.22 Якщо остаточні контейнери (первинні упаковки) герметизують методом запаювання, наприклад, пакети у разі технології «видування-наповнення-герметизація» (BFS) або «формування-наповнення-герметизація» (FFS), пакети до препаратів для парентерального введення малого та великого об'єму (Small and Large volume parenteral – SVP & LVP), скляні або пластикові ампули, то критичні параметри та змінні фактори, що впливають на цілісність запаювання, слід оцінювати, визначати, ефективно контролювати та відстежувати під час операцій. Скляні ампули, пакети у разі технології «видування-наповнення-герметизація» та контейнери малого об'єму ( $\leq 100$  мл), що герметизують шляхом запаювання, у 100 % випадків необхідно випробувувати на цілість за допомогою валідованих методів. У разі контейнерів великого об'єму ( $> 100$  мл), що герметизують шляхом запаювання, може бути прийнятним обмежений відбір зразків, якщо це науково обґрунтовано і підтверджено даними, що доводять стабільність існуючого процесу та високий рівень контролю процесу. Слід зазначити, що візуальний огляд не є прийнятним методом для випробування цілості.

8.23 Зразки продукції, де використовуються закупорювальні системи, відмінні від герметизації методом запаювання, слід відбирати і перевіряти на цілісність за допомогою валідованих методів. Частота випробувань повинна ґрунтуватися на знаннях і досвіді використання контейнерів і закупорювальних систем. Необхідно використовувати науково обґрунтований план відбору зразків. Розмір вибірки має ґрунтуватися на такій інформації, як управління постачальником, специфікації компонентів упаковки і знання технологічного процесу.

8.24 Контейнери, герметизовані під вакуумом, слід випробовувати на збереження вакууму після відповідного заздалегідь визначеного часу перед сертифікацією/видачею дозволу на випуск і протягом періоду зберігання.

8.25 При валідації щодо цілості закупорювання контейнера слід враховувати будь-які вимоги до транспортування або відвантаження, що можуть негативно вплинути на цілість контейнера (наприклад, декомпресія або екстремальні температури).

8.26 Якщо обладнання, використовуване для обтискання ковпачків на флаконах, може бути джерелом великої кількості нежиттєздатних частинок, необхідно вжити заходів для запобігання контамінації частинками, наприклад, розмістити обладнання на фізично відокремленій ділянці, обладнаній адекватною витяжною вентиляцією.

8.27 Обтискання ковпачків на наповнених в асептичних умовах флаконах з продукцією, можна здійснювати як процес в асептичних умовах з використанням стерилізованих ковпачків, або як процес в чистому приміщенні поза зоною обробки в асептичних умовах. У разі застосування останнього підходу флакони мають бути під захистом середовища класу А до моменту їх виходу із зони обробки в асептичних умовах, а після цього закупорені пробками флакони мають бути захищені потоком повітря класу А до моменту обтискання ковпачка. Оточуюче навколишнє середовище при подачі повітря класу А має відповідати, як мінімум, вимогам класу D. Якщо обтискання ковпачків виконують вручну, це слід здійснювати в зоні класу А або в ізоляторі відповідної конструкції, або в зоні класу А з оточуючим середовищем класу В.

8.28 Якщо обтискання ковпачків на наповнених в асептичних умовах флаконах здійснюють як чистий процес із захистом потоком повітря класу А, перед обтисканням ковпачків слід відбракувати флакони з відсутніми або зміщеними пробками. Необхідно мати в наявності належним чином кваліфіковані автоматизовані методи для визначення висоти пробки.

8.29 Якщо на станції обтискання необхідне втручання людини, слід застосовувати відповідні технологічні та організаційні заходи, щоб запобігти прямому контакту з флаконами і звести до мінімуму контамінацію. Для забезпечення необхідних умов може бути корисним використання бар'єрних систем обмеженого доступу та ізоляторів.

8.30 Всі заповнені контейнери з препаратами для парентерального введення слід перевіряти кожний окремо на наявність сторонніх включень або інших дефектів. На основі оцінювання ризиків та даних з досвіду виробництва під час кваліфікації необхідно запровадити класифікацію дефектів та визначити їх критичність. Слід взяти до уваги такі фактори як потенційний вплив дефекту на пацієнта і шлях введення, але не обмежуватись ними. Необхідно класифікувати дефекти за різними типами та оцінити характеристики серії. Слід проводити розслідування щодо серій з незвичайною чисельністю дефектів порівняно зі стандартною для даного процесу кількістю дефектів (на основі рутинних даних і даних щодо тенденцій). Слід створити і підтримувати бібліотеку дефектів, що охоплює всі відомі типи дефектів. Таку біблі-

отеку дефектів необхідно використовувати для навчання виробничого персоналу та персоналу із забезпечення якості. Під час подальшого відбору зразків та контролю прийнятних контейнерів не мають бути виявлені критичні дефекти. Будь-який виявлений згодом критичний дефект має стати приводом для проведення розслідування, оскільки це вказує на можливий збій у процесі первинного контролю.

8.31 Якщо контроль здійснюють візуально, його слід проводити у відповідних і контрольованих умовах освітлення і фону. Швидкість контролю має бути належним чином контрольованою і кваліфікованою. Оператори, які здійснюють контроль, повинні проходити кваліфікацію з візуального контролю (у коригувальних лінзах, якщо вони зазвичай їх носять) не рідше одного разу на рік. Кваліфікацію слід проводити з використанням відповідних зразків з бібліотеки дефектів виробника та з урахуванням сценаріїв «найгірших випадків» (наприклад, часу контролю, швидкості лінії, якщо продукцію транспортують до оператора за допомогою конвеєрної системи, розміру контейнера або ступеня втоми); кваліфікація також має включати перевірку зору. Під час проведення контролю слід звести до мінімуму відволікання оператора і робити часті перерви відповідної тривалості.

8.32 У разі використання автоматизованих методів контролю, процес має пройти валідацію стосовно виявлення відомих дефектів (які можуть вплинути на якість або безпеку продукції), а також він має бути таким самим або кращим, ніж візуальні методи контролю. Перед запуском і через регулярні відрізки часу протягом контролю всієї серії слід перевіряти експлуатаційні характеристики обладнання за допомогою використання репрезентативних зразків з дефектами.

8.33 Слід реєструвати результати контролю, а також оцінювати тенденції щодо видів та кількості дефектів. Також з використанням принципів статистичного аналізу необхідно оцінювати тенденції щодо кількості відбраковувань, спричинених різними видами дефектів. Якщо спостерігаються несприятливі тенденції, у рамках розслідування слід провести оцінювання наслідків для розміщеної на ринку продукції.

### **Стерилізація**

8.34 Якщо можливо, готовий препарат слід піддавати кінцевій стерилізації із використанням валідованого і контрольованого процесу стерилізації, оскільки це забезпечує більшу гарантію стерильності, ніж валідований і контрольований процес стерилізуючої фільтрації та/або обробки в асептичних умовах. Якщо неможливо провести кінцеву стерилізацію препарату, слід розглянути можливість комбінації процесу в асептичних умовах та термічної обробки після операцій в асептичних умовах, щоб забезпечити більшу гарантію стерильності.

8.35 Вибір, конструкція і розташування обладнання та циклу/програми, використовуваних для стерилізації, мають ґрунтуватися на наукових принципах.

пах і даних, які доводять відтворюваність і надійність процесу стерилізації. Необхідно визначити всі параметри, а критичні параметри слід контролювати, відстежувати і реєструвати.

8.36 Всі процеси стерилізації мають бути валідовані. При валідаційних дослідженнях слід враховувати склад препарату, умови зберігання і максимальний час між початком приготування препарату або матеріалу, що підлягає стерилізації, і його стерилізацією. Перед затвердженням будь-якого процесу стерилізації його придатність для продукції та обладнання, а також ефективність щодо постійного досягнення необхідних умов стерилізації у всіх частинах кожного виду загрузки, що підлягає обробці, необхідно підтвердити, зокрема, за допомогою вимірів фізичних параметрів і, за необхідності, шляхом застосування біологічних індикаторів (Biological Indicators – BI). Для ефективної стерилізації весь препарат у цілому, а також поверхні обладнання та компонентів слід піддавати необхідній обробці, а процес необхідно розробити таким чином, щоб забезпечити досягнення цієї мети.

8.37 Слід приділяти особливу увагу, якщо затверджено спосіб стерилізації продукції, не описаний у чинному виданні фармакопеї, або якщо його використовують для продукції, яка не є простим водним розчином. Якщо можливо, способом вибору має бути термічна стерилізація.

8.38 Для всіх процесів стерилізації необхідно встановити валідовані схеми завантаження, які підлягають періодичній повторній валідації. У рамках загальної стратегії валідації завантаження також слід розглянути завантаження максимального та мінімального розміру.

8.39 Дієвість процесу стерилізації слід розглядати і перевіряти через заплановані відрізки часу з огляду на ризик. Щодо циклів термічної стерилізації слід проводити повторну валідацію з мінімальною частотою не рідше одного разу на рік з використанням схем завантаження, які вважають «найгіршим випадком». Щодо інших схем завантаження валідацію необхідно повторювати з частотою, обґрунтованою в рамках стратегії контролю контамінації.

8.40 Для всіх процесів стерилізації слід встановити рутинні робочі параметри, наприклад, фізичні параметри і схеми завантаження, яких необхідно дотримуватися.

8.41 Мають бути механізми для виявлення циклу стерилізації, параметри якого не відповідають валідованим параметрам. Будь-яку неналежним чином проведenu стерилізацію або стерилізацію з відхиленнями від валідованого процесу (наприклад, з довшими або коротшими фазами, такими як цикли нагрівання) слід розслідувати.

8.42 Використання відповідних біологічних індикаторів, розміщених у відповідних місцях, слід розглядати як додатковий спосіб підтримки валідації процесу стерилізації. Біологічні індикатори слід зберігати і використовувати відповідно до інструкцій виробника. Якщо біологічні індикатори використовують для валідації та/або моніторингу процесу стерилізації (наприклад, оксидом етилену), для кожного циклу стерилізації слід проводити ви-

пробування з позитивним контролем. При використанні біологічних індикаторів слід дотримуватися суворих запобіжних заходів, щоб уникнути перенесення мікробного забруднення у процеси виробництва або у процеси інших випробувань. Самі по собі результати щодо біологічних індикаторів не слід використовувати окремо для заміни інших критичних параметрів і елементів технологічного процесу.

8.43 Важливе значення має надійність біологічних індикаторів. Постачальники мають бути кваліфікованими, а умови транспортування та зберігання необхідно контролювати, щоб не допустити зниження якості біологічних індикаторів. Перед використанням нової серії/партії біологічних індикаторів слід перевірити популяцію, чистоту та ідентичність індикаторного мікроорганізму в цій серії/партії. Стосовно інших критичних параметрів, наприклад, величини  $D$ , величини  $Z$ , як правило, можна використовувати сертифікат серії, наданий кваліфікованим постачальником.

8.44 Мають бути чіткі способи диференціації продукції, обладнання та компонентів, що не піддавали процесу стерилізації, та тих, що були простерилізовані. Оснащення, таке як кошики або лотки, що використовують для перенесення продукції, інші елементи обладнання та/або компоненти, слід чітко маркувати (або застосовувати електронне відстеження) із зазначенням назви продукції і номера серії, а також позначенням: були вони простерилізовані чи ні. Такі індикатори, як автоклавна стрічка або індикатори опромінення, можуть бути використані, якщо доцільно, щоб вказати, пройшла серія (або частина серії матеріалу, компонент, обладнання) процес стерилізації чи ні. Однак ці індикатори свідчать лише про те, що процес стерилізації відбувся; вони не вказують на стерильність продукції або досягнення необхідного ступеня гарантії стерильності.

8.45 Для кожного циклу стерилізації мають бути в наявності протоколи стерилізації. Для кожного циклу має бути унікальний ідентифікатор. Відповідність циклів стерилізації необхідно перевіряти і затверджувати в рамках процедури сертифікації/видачі дозволу на випуск серії.

8.46 Якщо необхідно, матеріали, обладнання та компоненти слід стерилізувати із застосуванням валідованих способів, що є підходящими для конкретного матеріалу. Після стерилізації слід забезпечити відповідний захист для запобігання повторній контамінації. Якщо стерилізовані вироби не використовують одразу після стерилізації, їх слід зберігати в належним чином герметизованій упаковці та встановити максимальний термін зберігання. Якщо це обґрунтовано, компоненти, загорнуті в декілька шарів стерильного пакувального матеріалу, немає потреби зберігати в чистому приміщенні, якщо цілість і конфігурація таких стерильних пакувань дозволяє легко дезінфікувати їх під час переміщення операторами до зони класу А (наприклад, шляхом використання декількох шарів стерильного матеріалу, які можна по черзі знімати при кожному переміщенні з зони нижчого класу до зони вищого класу). Якщо захист досягають шляхом зберігання в герметичній упаковці, такий процес пакування слід здійснювати до стерилізації.

8.47 Якщо матеріали, обладнання, компоненти та допоміжні предмети стерилізують в герметичній упаковці, а потім переміщують до зони класу А, таке переміщення слід здійснювати з використанням відповідних валідованих способів (наприклад, за допомогою шлюзів або прохідних люків) із супровідною дезінфекцією зовнішньої сторони герметичної упаковки. Також слід розглянути можливість використання технології із застосуванням портів швидкої передачі. Для цих способів необхідно довести їх здатність ефективно контролювати потенційний ризик контамінації зон класу А і класу В, і, аналогічним чином, продемонструвати, що процедура дезінфекції приводить до ефективного зниження будь-якої контамінації на пакованні до рівня, прийняттого для його переміщення в зони класу В і класу А.

8.48 Якщо матеріали, обладнання, компоненти та допоміжні предмети стерилізують в герметичному пакованні або контейнерах, таке пакування має пройти кваліфікацію щодо мінімізації ризику контамінації твердими частинками, мікроорганізмами, ендотоксинами/пірогенами або хімічними речовинами, а також щодо сумісності з обраним способом стерилізації. Процес герметизації пакування має бути валідований. При валідації слід брати до уваги цілість стерильної захисної бар'єрної системи, максимальний час зберігання перед стерилізацією і максимальний термін придатності простерилізованих пакувань. Перед використанням кожного простерилізованого пакування його слід перевіряти щодо цілості системи стерильного захисного бар'єру.

8.49 Для матеріалів, обладнання, компонентів та допоміжних предметів, що прямо або опосередковано не контактують з продукцією, які є необхідними під час обробки в асептичних умовах, але не можуть бути простерилізовані, має бути ефективний і валідований процес дезінфекції та переміщення. Після дезінфекції такі предмети слід захищати, щоб запобігти повторному забрудненню. Такі предмети та інші речі, що можуть бути потенційними джерелами контамінації, необхідно включити до програми моніторингу навколишнього середовища.

### **Термічна стерилізація**

8.50 Кожен цикл термічної стерилізації слід реєструвати або в електронному вигляді, або на паперових носіях, з використанням обладнання з відповідною точністю і прецизійністю. Система має бути забезпечена засобами для захисту та/або дублювання засобів контролю та моніторингу для виявлення циклу, що не відповідає вимогам до параметрів валідованого циклу, а також для переривання або зупинення цього циклу (наприклад, шляхом використання дуплексних/подвійних датчиків, підключених до незалежних систем контролю та моніторингу).

8.51 Місця розташування температурних датчиків, використовуваних для контролю та/або реєстрації, слід визначати під час валідації та обирати з урахуванням конструкції системи і таким чином, щоб коректно реєструвати та репрезентувати умови рутинного циклу. Дослідження з валідації необхід-



но розробити таким чином, щоб довести придатність розташування датчиків системи контролю і реєстрації; до цих досліджень необхідно включити перевірку функції і розташування таких датчиків за допомогою незалежного контрольного датчика, розташованого під час валідації в тому самому місці.

8.52 Вимірювання тривалості стерилізації слід розпочинати, коли у всьому завантаженні досягнута необхідна температури. У разі циклів стерилізації, контроль яких здійснюють за допомогою незалежного датчика всередині завантаження, перед початком циклу особливу увагу слід приділити забезпеченню того, що температура датчика всередині завантаження перебуває під контролем у межах визначеного температурного діапазону.

8.53 Після завершення високотемпературної фази циклу термічної стерилізації слід вжити заходів для запобігання контамінації простерилізованого завантаження під час його охолодження. Будь-яка охолоджуюча рідина або газ, що контактує з продукцією або стерилізованим матеріалом, має бути простерилізована.

8.54 Якщо дозволений випуск за параметрами, слід застосовувати надійну систему стосовно валідації протягом життєвого циклу продукції і регулярного моніторингу виробничого процесу. Цю систему необхідно періодично переглядати. Подальші вимоги щодо випуску за параметрами наведено у додатку 17 «Випуск з випробуваннями в режимі реального часу та випуск за параметрами» Настанови з GMP.

### **Стерилізація вологим жаром**

8.55 Стерилізація вологим жаром може бути здійснена за допомогою пари (прямий або непрямий контакт), але також за допомогою інших систем, наприклад, систем перегрітої води (каскадні або занурювальні цикли), що можуть бути використані для контейнерів, які можуть бути пошкоджені при використанні інших циклів (наприклад, контейнери типу «видування-наповнення-герметизація», пластикові пакети).

8.56 Предмети, що підлягають стерилізації, за винятком продукції у герметичних контейнерах, мають бути сухими, упакованими в захисну бар'єрну систему, що забезпечує видалення повітря і проникнення пари, а також запобігає повторній контамінації після стерилізації. Усі завантажені предмети мають бути сухими після виймання зі стерилізатора. Сухість завантаження має бути підтверджена шляхом візуального огляду у рамках ухвалення процесу стерилізації.

8.57 У разі циклів для пористих матеріалів (тверді предмети) для моніторингу процесу слід використовувати такі параметри, як час, температура і тиск; їх необхідно реєструвати. Кожен простерилізований предмет після виймання з автоклава слід перевірити на наявність пошкоджень, цілість пакувального матеріалу і наявність вологи. Будь-який предмет, який виявився непридатним для використання за його призначенням, слід вилучити з виробничої зони і провести розслідування.

8.58 У разі автоклавів, здатних до виконання циклів стерилізації з попереднім вакуумуванням, слід реєструвати температуру у зливнику камери протягом усього періоду стерилізації. Якщо доцільно, можна також використовуватися датчики всередині завантаження, але система контролю має залишатися такою, як при валідації завантаження. Для систем стерилізації паром на місці протягом усього періоду стерилізації слід реєструвати температуру у відповідних місцях зливу конденсату.

8.59 До валідації циклів для пористих матеріалів слід включити розрахунок часу встановлення рівноваги, часу експозиції, співвідношення тиску і температури, а також діапазону мінімальних/максимальних температур протягом періоду експозиції. До валідації циклів для рідин слід включити температуру, час і/або величину  $F_0$ . Для критичних параметрів обробки слід визначити межі (із відповідними допусками) і підтвердити їх у рамках валідації стерилізації та як критерії прийнятності для рутинних циклів.

8.60 Якщо частина циклу включає фазу вакуумування, або коли тиск у системі після стерилізації стає нижчим, ніж у навколишньому середовищі стерилізатора, слід періодично проводити випробування стерилізатора на герметичність (як правило, щотижня).

8.61 Якщо процес стерилізації включає продування повітрям (наприклад, пористих матеріалів в автоклавах, камер ліофілізаторів), необхідно забезпечити належне видалення повітря до і під час стерилізації. У разі автоклавів це має включати тестовий цикл видалення повітря (як правило, виконуваний щодня) або використання системи детекторів повітря. Завантаження, що підлягають стерилізації, мають бути розміщені таким чином, щоб забезпечувати ефективно видалення повітря і вільний дренаж, щоб запобігти утворенню конденсату.

8.62 За допомогою відповідного планування та контролю циклу (наприклад, шляхом встановлення правильного тиску, швидкості нагрівання та охолодження, а також схеми завантаження) слід запобігати деформації та пошкодженню нежорстких контейнерів, що піддають кінцевій стерилізації, таких як контейнери, виготовлені за технологіями «видування-наповнення-герметизація» або «формування-наповнення-герметизація».

8.63 Якщо для стерилізації використовують системи обробки паром на місці (наприклад, для стаціонарних трубопроводів, ємностей і камер ліофілізаторів), система має бути належним чином спроектована і валідована, щоб гарантувати, що всі частини системи зазнають необхідної обробки. Щоб забезпечити ефективну і відтворювану стерилізацію всіх ділянок, під час рутинного використання системи слід контролювати температуру і тиск у відповідних місцях, а також час. Під час первинної та поточної валідації слід довести, що ці місця є репрезентативними стосовно ділянок, які найповільніше нагріваються, і що вони відповідають таким ділянкам. Після стерилізації паром система має залишатися цілісною; якщо це необхідно для роботи, перед використанням в ній слід підтримувати надлишковий тиск або оснастити стерилізуючим вентиляційним фільтром.

8.64 У циклах із завантаженням рідин, коли як теплоносієм використовують перегріту воду, нагріта вода має послідовно досягати всіх необхідних точок контакту. Первинні кваліфікаційні дослідження мають включати температурне картування всього завантаження. Необхідно проводити регулярні перевірки обладнання, щоб переконатися, що форсунки (куди подається вода) не заблоковані, а дренажі залишаються вільними від сміття.

8.65 Валідація процесу стерилізації із завантаженням рідин у автоклавах із перегрітою водою має включати температурне картування всього завантаження, а також дослідження щодо проникнення тепла і відтворюваності. Всі частини завантаження мають рівномірно нагріватися і досягати потрібної температури протягом заданого часу. Датчики рутинного контролю температури мають бути розміщені у ділянках, що є «найгіршими випадками», визначеними під час процесу кваліфікації.

### **Стерилізація сухим жаром**

8.66 При стерилізації сухим жаром для стерилізації продукції або предметів використовують високі температури повітря або газу. Стерилізація сухим жаром особливо корисна для термічного видалення термічно стійких забруднень, таких як ендотоксини/пірогени, і її часто використовують при підготовці компонентів до наповнення в асептичних умовах. Комбінація тривалості та температури експозиції для продукції, компонентів або обладнання має забезпечувати адекватний і відтворюваний рівень летальності та/або інактивації/видалення ендотоксинів/пірогенів при рутинному процесі в установлених межах. Процес може відбуватися у сухожаровій шафі або у тунелі з безперервним процесом, наприклад, для стерилізації скляної тари та видалення пірогенів.

8.67 Тунелі для стерилізації сухим жаром/видалення пірогенів мають бути сконструйовані таким чином, щоб повітряний потік захищав цілість і експлуатаційні можливості стерилізаційної зони класу А шляхом підтримання відповідного перепаду тиску і забезпечення потоку повітря через тунель. Необхідно провести оцінювання профілів різниці тиску повітря. Щоб забезпечити підтримання профілю нагріву слід оцінити вплив будь-якої зміни повітряного потоку. Все повітря, що подається в тунель, має проходити щонайменше через HEPA-фільтр, а для демонстрації цілості повітряного фільтра необхідно здійснювати періодичні випробування (як мінімум, двічі на рік). Будь-які частини тунелю, що контактують зі стерилізованими компонентами, мають бути належним чином простерилізовані або продезінфіковані. Критичні параметри процесу, які слід враховувати під час валідації та/або рутинної обробки, мають включати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

i. Швидкість руху стрічки або час перебування в зоні стерилізації.

ii. Температура – мінімальна і максимальна температури.

iii. Проникнення тепла в матеріал/предмет.

iv. Розподіл тепла / рівномірність розподілу.

v. Повітряні потоки, визначені за профілями різниці тиску повітря, що корелюють з результатами дослідження розподілу та проникнення тепла.

8.68 Якщо термічний процес є частиною процесу видалення пірогенів для будь-якого компонента або обладнання/матеріалу, що контактує з продукцією, необхідно провести валідаційні дослідження, щоб довести, що процес забезпечує відповідне значення для величини  $F_h$  і приводить до зниження концентрації ендотоксину, а логарифм зниження становить, як мінімум, 3. Якщо цей показник досягнутий, то в таких випадках не висувають додаткових вимог щодо доказу стерилізації.

8.69 Під час валідації слід використовувати контейнери з додаванням ендотоксину; з цими контейнерами слід поводитися обережно і здійснювати повну звірку. Контейнери мають бути репрезентативними для матеріалів, що зазвичай обробляють (щодо складу пакувальних матеріалів, пористості, розмірів, номінального об'єму). Також слід провести кількісне визначення ендотоксину та довести ефективність його вилучення.

8.70 Сухожарові шафи, як правило, використовують для стерилізації компонентів первинної упаковки, вихідних матеріалів або активних речовин або для видалення з них пірогенів, але їх можуть використовувати і для інших процесів. Протягом усього процесу стерилізації та витримання після стерилізації в них слід підтримувати підвищений тиск порівняно з тиском у чистих зонах нижчого класу, якщо не забезпечена цілість упаковки. Все повітря, що потрапляє до сухожарової шафи, має проходити через HEPA-фільтр. Критичні параметри процесу, які слід враховувати при кваліфікації та/або рутинній обробці, мають включати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

- i. Температура.
- ii. Тривалість/час експозиції.
- iii. Тиск у камері (для підтримування надлишкового тиску).
- iv. Швидкість повітря.
- v. Якість повітря всередині сухожарової шафи.
- vi. Проникнення тепла в матеріал/предмет (місця, що повільно нагріваються).
- vii. Розподіл тепла / рівномірність розподілу.
- viii. Схема завантаження та конфігурація предметів, що підлягають стерилізації / видаленню пірогенів, включаючи мінімальні та максимальні завантаження.

### **Стерилізація опроміненням**

8.71 Стерилізацію опроміненням використовують, головним чином, для стерилізації матеріалів і продукції, чутливих до нагрівання. Ультрафіолетове опромінення не є прийнятним способом стерилізації. Вимоги щодо стерилізації іонізуючим випромінюванням наведені в додатку 12 «Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів» Настанови з GMP.

8.72 Слід забезпечити, щоб у процедурах валідації було розглянуто вплив різної щільності продукції та упаковок.

## Стерилізація оксидом етилену

8.73 Цей метод слід застосовувати тільки тоді, коли не може бути використаний жоден інший метод. Під час валідації процесу необхідно показати, що він не чинить пошкоджуючої дії на продукцію, а також що за передбачених для дегазації умов та часу забезпечується зменшення залишкових кількостей газу оксиду етилену та продуктів реакції до встановлених для даної продукції або матеріалу меж прийнятності.

8.74 Особливе значення має прямий контакт між газом і мікробними клітинами, тому необхідно вжити запобіжних заходів, щоб уникнути присутності організмів, які можуть знаходитися як включення у таких матеріалах, як кристали або сухий білок. Природа, пористість і кількість пакувальних матеріалів можуть суттєво впливати на процес.

8.75 Перед обробкою газом слід забезпечити, щоб матеріали набули необхідні для процесу вологість і температуру. Необхідний для цього час має бути збалансований з протилежною вимогою – звести до мінімуму час перед стерилізацією. Якщо для підготовки завантаження до стерилізації використовують пару, вона має бути відповідної якості.

8.76 Кожен цикл стерилізації слід контролювати за допомогою відповідних біологічних індикаторів; відповідна кількість тестових одиниць має бути розподілена по всьому завантаженню у визначених місцях, які під час валідації були визнані як такі, що є «найгіршими випадками».

8.77 Критичні параметри процесу, які слід враховувати у рамках валідації процесу стерилізації і при рутинному моніторингу, мають включати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

- i. Концентрація газу (оксиду етилену).
- ii. Тиск.
- iii. Кількість використаного газу (оксиду етилену).
- iv. Відносна вологість.
- v. Температура.
- vi. Час експозиції.

8.78 Завантаження після стерилізації слід піддавати аерації для десорбції газу (оксиду етилену) та/або продуктів його реакції з упакованою продукцією до задалегідь встановлених рівнів. Аерація може відбуватися в камері стерилізатора та/або в окремій аераційній камері або аераційній кімнаті. Фази аерації слід валідувати в рамках загальної валідації процесу стерилізації оксидом етилену.

## Стерилізуюча фільтрація препаратів, що не можуть бути простерилізовані в кінцевій первинній упаковці

8.79 Якщо препарат не можна стерилізувати в кінцевому контейнері, розчини або рідини слід стерилізувати шляхом фільтрації через стерильний фільтр стерилізаційного класу (з номінальним розміром пор не більше 0.22 мкм, який був належним чином валідований для отримання стерильного

фільтрату), а потім здійснювати наповнення в асептичних умовах в попередньо простерилізовані контейнери. При виборі застосовуваного фільтра необхідно гарантувати, що він сумісний з продукцією і зазначений у *реєстраційному досьє* (див. п. 8.135).

8.80 Для забезпечення низької та контрольованої мікробної контамінації рідини перед кінцевим стерилізаційним фільтром на різних етапах виробничого процесу можуть бути використані відповідні попередні фільтри, здатні знижувати мікробне навантаження та/або фільтри стерилізаційного класу. У наслідок додаткових ризиків, властивих процесу стерилізуючої фільтрації порівняно з іншими процесами стерилізації, у рамках загальної стратегії контролю контамінації слід залучити додаткову фільтрацію через стерильний фільтр стерилізаційного класу якомога ближче до точки наповнення.

8.81 Вибір компонентів для системи фільтрації, їх взаємне з'єднання і розташування в системі фільтрації, включаючи попередні фільтри, слід здійснювати з урахуванням критичних показників якості препарату; цей вибір має бути обґрунтованим і задокументованим. Система фільтрації має бути такою, щоб звести до мінімуму можливість утворення волокон і частинок, не викликати появи домішок у неприйнятній кількості і не мати властивостей, які в інший спосіб змінюють якість та ефективність продукції. Так само, фільтр за своїми характеристиками має бути сумісним з рідиною, а препарат, що фільтрують, не має чинити негативного впливу на фільтр. Слід провести оцінку адсорбції компонентів препарату та екстракцію/виділення речовин з фільтра (див. п. 8.135).

8.82 Систему фільтрації слід спроектувати таким чином, щоб

- i. Дозволяти роботу в межах валідованих параметрів процесу.
- ii. Підтримувати стерильність фільтрату.
- iii. Мінімізувати кількість виконуваних в асептичних умовах з'єднань, що необхідні між кінцевим стерилізаційним фільтром та кінцевим наповненням препаратом.

iv. Дозволяти проводити процедури очищення, в міру необхідності.

v. Дозволяти проводити процедури стерилізації, включаючи стерилізацію на місці, в міру необхідності.

vi. Дозволяти випробування цілості кінцевого фільтра стерилізаційного класу з розміром пор 0.22 мкм, переважно у вигляді закритої системи, як до, так і після фільтрації, за необхідності. Методи випробування цілості фільтра на місці слід обирати таким чином, щоб уникнути будь-якого несприятливого впливу на якість препарату.

8.83 Процес стерилізуючої фільтрації рідин має бути валідований згідно з відповідними вимогами фармакопеї. Валідаційні дослідження можуть бути згруповані за різними дозуваннями або за варіаціями препарату, але їх слід проводити в умовах «найгіршого випадку». Підстави для групування слід обґрунтувати і задокументувати.

8.84 Під час валідації фільтрів якщо можливо, для випробування фільтра стерилізаційного класу стосовно його здатності до видалення бактерій слід

використовувати препарат, що підлягає фільтрації. Якщо препарат, що підлягає фільтрації, не придатний для використання при випробуванні щодо видалення бактерій, слід обґрунтувати використання для цього тесту відповідного сурогатного продукту. Необхідно обґрунтувати вибір тест-мікроорганізму, використовуюваного для випробування щодо видалення бактерій.

8.85 Параметри фільтрації, які необхідно розглянути та визначити під час валідації, мають включати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

i. Змочувальна рідина, використовувана для випробування цілості фільтра:

- Її вибір має базуватися на рекомендаціях виробника фільтра або рідини, що підлягає фільтрації. Необхідно встановити відповідну специфікацію із характеристиками для тесту на цілість.
- Якщо систему промивають або випробовують на цілість «на місці» з використанням рідини, що не є препаратом, необхідно вжити відповідних заходів, щоб уникнути будь-якого негативного впливу на якість препарату.

ii. Умови процесу фільтрації, у тому числі:

- Час витримання рідини перед фільтрацією та вплив на мікробне навантаження.
- Кондиціонування фільтра, якщо необхідно, із застосуванням рідини.
- Максимальний час фільтрації/загальний час контакту фільтра з рідиною.
- Максимальний робочий тиск.
- Швидкість потоку.
- Максимальний об'єм для фільтрації.
- Температура.
- Час, необхідний для фільтрування відомого об'єму нерозфасованого розчину, і різниця тиску на фільтрі.

8.86 Для забезпечення дотримання валідованих параметрів фільтрування слід здійснювати рутинний контроль процесу. Результати щодо критичних параметрів процесу слід включати у протокол серії із зазначенням таких показників (але не обмежуватися ними): мінімальний час, необхідний для фільтрування відомого об'єму нерозфасованого розчину, і різниця тиску на фільтрі. Будь-які значні відхилення від критичних параметрів під час виробництва слід документувати та розслідувати.

8.87 Перед використанням необхідно перевірити цілість стерилізаційного фільтру в зборі шляхом випробування (тест щодо цілості перед використанням після стерилізації (pre-use post-sterilization integrity testing – PUPSIT)), щоб перевірити наявність пошкоджень і втрату цілості, спричинених підготовкою фільтра до використання. Фільтр стерилізаційного класу, застосований для стерилізації рідини, слід піддавати неруйнівному випробуванню цілості після його використання перед вийманням з корпусу. Процес випробування цілості має бути валідованим, а результати випробування мають корелювати зі здатністю фільтра затримувати мікроорганізми, встановленою під час валідації.

Прикладами використовуваних тестів є випробування на точку бульбашки, дифузійний потік, проникнення води або витримування під тиском. Визнано, що проведення тесту щодо цілості перед використанням після стерилізації (PUPSIT) не завжди можливе після стерилізації через технологічні обмеження (наприклад, фільтрація дуже малих об'ємів розчину). У таких випадках може бути застосований альтернативний підхід за умови проведення ретельного оцінювання ризиків, а відповідність вимогам досягають шляхом впровадження належних засобів контролю для зменшення будь-якого ризику з боку нецілісної системи фільтрації. Під час такого оцінювання ризиків слід враховувати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

- i. Глибокі знання та контроль процесу стерилізації фільтрів для зведення до мінімуму можливості пошкодження фільтра.
- ii. Глибокі знання щодо ланцюга постачання та контроль, у тому числі:
  - Дільниця для стерилізації за контрактом.
  - Визначені механізми транспортування.
  - Пакування стерилізаційного фільтра, щоб запобігти його пошкодженню під час транспортування та зберігання.
- iii. Глибокі знання щодо процесу, у тому числі щодо:
  - Конкретного виду продукції, включаючи рівень контамінації частинками, а також наявність будь-якого ризику впливу на характеристики цілості фільтра, наприклад, потенційну можливість змінити показники тесту на цілість і, отже, перешкодити виявленню нецілого фільтра під час випробування його цілості після використання.
  - Етапів попередньої фільтрації та обробки (перед кінцевим фільтром стерилізаційного класу), за допомогою яких усувають контамінацію частинками і очищають продукт перед стерилізуючою фільтрацією.

8.88 Цілість критичних стерильних фільтрів на вентиляційних отворах для газів і повітря (що мають безпосереднє відношення до стерильності продукції) слід перевіряти після використання шляхом випробування, при цьому фільтр має залишатися в блоці або корпусі фільтра.

8.89 Цілість некритичних фільтрів на вентиляційних отворах для газів і повітря слід підтверджувати і протоколювати через відповідні відрізки часу. Якщо газові фільтри експлуатують протягом тривалого часу, випробування цілості слід здійснювати при установці і перед заміною. З урахуванням ризиків (наприклад, з урахуванням максимальної дозволеної кількості циклів використання і циклів термічної обробки/стерилізації, якщо необхідно) слід встановити і контролювати максимальну тривалість використання.

8.90 При фільтрації газів слід уникати ненавмисного зволоження або намокання фільтра або фільтрувального обладнання.

8.91 Якщо процес стерилізуючої фільтрації був валідований як система, що складається з декількох фільтрів для досягнення стерильності конкретної рідини, то система фільтрації вважається єдиною стерилізаційною установкою, і всі фільтри в системі після використання мають пройти перевірку на цілість з позитивним результатом.



8.92 У разі дублюючої системи фільтрації (коли як запасний наявний другий резервний фільтр стерилізаційного класу, але процес стерилізації валідований при застосуванні тільки одного фільтра) після використання слід проводити випробування цілості основного фільтра стерилізаційного класу, і якщо доведено, що він є цілим, то після використання не є необхідним випробування цілості резервного (запасного) фільтра. Однак, у разі негативного результату тесту на цілість первинного (основного) фільтра, слід провести випробування на цілість вторинного (резервного) фільтра разом із розслідуванням та оцінкою ризиків, щоб визначити причину негативного результату випробування основного фільтра.

8.93 Проби для визначення мікробіологічної контамінації слід відбирати з нерозфасованої продукції безпосередньо перед кінцевою стерилізуючою фільтрацією. Якщо використовують дублюючу систему фільтрації, проби слід відбирати перед першим фільтром. Системи для відбору проб мають бути сконструйовані таким чином, щоб не вносити контамінантів.

8.94 Стерилізаційні фільтри для рідин слід утилізувати після обробки однієї серії; один і той же фільтр не слід використовувати безперервно протягом понад один робочий день, якщо тільки триваліше використання не було підтверджено валідацією.

8.95 Якщо виробництво препарату в рамках кампанії було належним чином обґрунтовано в рамках стратегії контролю контамінації та було валідовано, користувач фільтра зобов'язаний:

i. Провести оцінювання та задокументувати ризики, пов'язані з тривалістю використання фільтра для процесу стерилізуючої фільтрації даної рідини.

ii. Провести та задокументувати ефективні дослідження з валідації і кваліфікації, щоб довести, що тривалість використання фільтра для даного процесу стерилізуючої фільтрації та для даної рідини не ставить під загрозу експлуатаційні характеристики кінцевого фільтра стерилізаційного класу або якість фільтрату.

iii. Задокументувати максимальну валідовану тривалість використання фільтра та впровадити засоби контролю для гарантії того, що фільтри не використовують довше валідованого максимального періоду. Слід вести протоколи про результати такого контролю.

iv. Впровадити засоби контролю для забезпечення того, щоб були вилучені з використання фільтри, забруднені залишками рідини або миючого засобу, або такі фільтри, що вважають дефектними з будь-яких інших причин.

### **Формування-наповнення-герметизація (form-fill-seal – FFS)**

8.96 Умови для устаткування для технології формування-наповнення-герметизація, використовуваного для продукції, що піддають кінцевій стерилізації, має відповідати вимогам до навколишнього середовища, викладеним у пп. 8.3 і 8.4 цієї настанови. Умови для устаткування для технології формування-наповнення-герметизація, використовуваного для продукції, що виро-

бляють в асептичних умовах, мають відповідати вимогам до навколишнього середовища, викладеним у п. 8.10 цієї настанови.

8.97 Контамінацію пакувальних плівок, що використовують в процесі формування-наповнення-герметизації, слід звести до мінімуму за допомогою відповідних заходів контролю під час виготовлення, постачання та повождення з компонентами. Зважаючи на критичність пакувальних плівок, необхідно впровадити процедури, які гарантують, що поставлені плівки відповідають установленим специфікаціям і мають належну якість, у тому числі щодо товщини і міцності матеріалу, мікробного навантаження і контамінації частинками, цілості і оформлення, відповідно. Щодо пакувальних плівок і пов'язаних з ними компонентів слід визначити і контролювати в рамках фармацевтичної системи якості та брати до уваги в рамках стратегії контролю контамінації такі аспекти, як частота відбору проб, мікробне навантаження і, якщо необхідно, рівень ендотоксинів / пірогенів.

8.98 Особливу увагу слід приділяти розумінню та оцінюванню роботи обладнання, включаючи процеси налаштування, наповнення, герметизації та відрізання; отже, критичні параметри процесу мають бути зрозумілими, їх слід належним чином валідувати, контролювати та піддавати моніторингу.

8.99 Будь-які гази, що контактують з продукцією, наприклад, використовувані для надування контейнера або для захисту продукції, мають бути належним чином профільтровані якомога ближче до місця використання. Якість використовуваних газів і ефективність систем фільтрації газів слід періодично перевіряти відповідно до пп. 6.18 і 6.19.

8.100 Об'єкти контролю, визначені під час кваліфікації процесу формування-наповнення-герметизації мають бути узгоджені зі стратегією контролю контамінації. Аспекти, що підлягають розгляду, включають (але не обмежуються ними):

- i. Визначення меж критичної зони.
- ii. Контроль і моніторинг навколишнього середовища, як самого устаткування, так і оточуючого середовища, в якому воно розміщене.
- iii. Вимоги до спеціального одягу персоналу.
- iv. Перевірка цілості лінії наповнення продукції та систем фільтрації (за необхідності).
- v. Тривалість для серії або кампанії з наповнення.
- vi. Контроль пакувальної плівки, включаючи будь-які вимоги щодо деконтамінації або стерилізації плівки.
- vii. Очищення на місці та стерилізація на місці обладнання, за необхідності.
- viii. Експлуатація устаткування, налаштування та управління аварійною сигналізацією (за необхідності).

8.101 Під час кваліфікації обладнання слід визначити критичні технологічні параметри для процесу формування-наповнення-герметизації; вони мають включати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

- i. Налаштування для отримання однакових за розмірами упаковок і розрізання відповідно до валідованих параметрів.
- ii. Налаштування, підтримування та моніторинг валідованих температур формування (включаючи попереднє нагрівання та охолодження), часу формування та тиску, якщо необхідно.
- iii. Налаштування, підтримування та моніторинг валідованих температур запаювання, однакової температури запаювання при герметизації, часу запаювання та тиску, якщо необхідно.
- iv. Температура навколишнього середовища і продукції.
- v. Випробування міцності та однорідності запаювання упаковки для кожної серії.
- vi. Налаштування правильних об'ємів, швидкості та однорідності наповнення.
- vii. Налаштування будь-якого додаткового друку (кодування партії) або тиснення, щоб гарантувати, що цілість упаковки не буде порушена.
- viii. Методи і параметри для випробування цілості наповнених контейнерів (див. п. 8.22).

8.102 Під час виробництва слід застосовувати відповідні процедури для перевірки, моніторингу та реєстрації параметрів процесу та роботи обладнання, що є критичними для технології формування-наповнення-герметизація.

8.103 У робочих методиках необхідно описати, як виявити й усунути проблеми з формуванням і герметизацією. Забраковані одиниці або проблеми з герметизацією слід реєструвати і розслідувати.

8.104 З урахуванням ризиків необхідно встановити належні процедури технічного обслуговування; вони мають включати плани технічного обслуговування та інспекцій оснащення, критично важливого для ефективної герметизації упаковок з препаратом. Будь-які виявлені проблеми, що свідчать про потенційну загрозу для якості продукції, слід документувати і розслідувати.

### **Видування-наповнення-герметизація (blow-fill-seal – BFS)**

8.105 Устаткування для технології видування-наповнення-герметизація, використовуваного для виробництва препаратів, які піддають кінцевій стерилізації, слід встановлювати в середовищі, як мінімум, класу D. Навколишнє середовище в місці наповнення має відповідати вимогам до навколишнього середовища, викладеним у пп. 8.3 і 8.4.

8.106 Вимоги щодо обладнання для технології видування-наповнення-герметизація, використовуваного для обробки в асептичних умовах:

- i. У разі обладнання човникового типу, використовуваного для наповнення в асептичних умовах, паризон відкритий для навколишнього середовища, і тому зони, де відбувається екструзія паризону, видування і герметизація, мають відповідати умовам класу А в критичних зонах. Навколишнє середовище у місці наповнення необхідно спроектувати і підтримувати відповідно до умов класу А щодо допустимої кількості життєздатних мікрооргані-

змів і загальної кількості частинок як в «оснащеному» стані, так і в стані «експлуатації».

ii. У разі обладнання ротаційного типу, що використовується для наповнення в асептичних умовах, паризон, як правило, закритий від навколишнього середовища після формування, тому навколишнє середовище для наповнення в паризоні необхідно передбачити і підтримувати відповідно до умов класу А щодо допустимої кількості життєздатних мікроорганізмів і загальної кількості частинок як в «оснащеному» стані, так і в стані «експлуатації».

iii. Обладнання слід встановлювати в середовищі, як мінімум, класу С, за умови використання одягу для класу А/В. Мікробіологічний моніторинг операторів, які носять одяг для класу А/В в зоні класу С, слід здійснювати відповідно до принципів управління ризиками, а також з урахуванням допустимих меж і частоти моніторингу, що обумовлені видами робіт, виконуваних цими операторами.

8.107 У зв'язку з утворенням частинок при екструзії та розрізанні полімерного матеріалу під час роботи, а також через обмежені розміри критичних зон наповнення у обладнанні для технології видування-наповнення-герметизація (BFS), моніторинг загальної кількості частинок для обладнання для технології BFS в процесі експлуатації не передбачено. Однак у наявності мають бути дані, які доводять, що конструкція обладнання забезпечує відповідність критичних зон для процесу наповнення умовам класу А у стані «експлуатації».

8.108 У разі процесів видування-наповнення-герметизація моніторинг навколишнього середовища щодо кількості життєздатних мікроорганізмів має базуватися на оцінюванні ризиків і бути розроблений відповідно до розділу 9 цієї настанови. В стані «експлуатації» моніторинг щодо кількості життєздатних мікроорганізмів слід здійснювати протягом усієї тривалості критичної обробки, включаючи монтаж обладнання. У разі обладнання для технології видування-наповнення-герметизація роторного типу визнано, що моніторинг критичної зони наповнення може бути неможливим.

8.109 У програмі контролю та моніторингу навколишнього середовища слід враховувати наявність рухомих частин та складних траєкторій потоків повітря, утворюваних у процесі видування-наповнення-герметизації, а також вплив значного виділення тепла під час процесу (наприклад, за допомогою використання результатів досліджень щодо візуалізації повітряних потоків та/або інших еквівалентних досліджень). У програмах моніторингу навколишнього середовища слід також враховувати такі фактори, як конфігурація повітряних фільтрів, цілість повітряних фільтрів, цілість систем охолодження (див. п. 6.21), конструкція обладнання і його кваліфікація.

8.110 Повітря або інші гази, що контактують з критичними поверхнями контейнера під час екструзії, формування або герметизації сформованого контейнера, слід піддавати відповідній фільтрації. Якість використовуваного газу і ефективність систем фільтрації газу необхідно періодично перевіряти відповідно до вимог, викладених у пп. 6.18 і 6.19.

8.111 Слід запобігати контамінації полімерного грануляту твердими частинками і мікроорганізмами за допомогою відповідного проектування, контролю і технічного обслуговування систем зберігання, відбору проб і розподілу полімерного грануляту.

8.112 Здатність екструзійної системи забезпечувати належну гарантію стерильності сформованого контейнера має бути зрозумілою; вона має пройти валідацію. Щодо полімерної сировини в рамках фармацевтичної системи якості слід встановити і контролювати частоту відбору проб, норми щодо мікробного навантаження і, якщо необхідно, допустимий вміст ендотоксинів/пірогенів; ці аспекти слід також враховувати в рамках стратегії контролю контамінації.

8.113 Втручання, що обумовлюють необхідність припинення наповнення та/або екструзії, формування і герметизації, а також, при необхідності, повторної стерилізації устаткування для наповнення, слід чітко визначити і описати в інструкції з наповнення, а також включити у моделювання процесу в асептичних умовах, якщо це доречно (див. пп. 9.34, 9.35 і 9.36).

8.114 Об'єкти контролю, визначені під час кваліфікації технології видування-наповнення-герметизації (BFS), мають бути узгоджені зі стратегією контролю контамінації на дільниці. Аспекти, що підлягають розгляду, включають (але не обмежуються ними):

- i. Визначення меж критичної зони.
- ii. Контроль і моніторинг навколишнього середовища, як самого устаткування, так і оточуючого середовища, у якому воно розміщене.
- iii. Вимоги до спеціального одягу персоналу.
- iv. Перевірка цілості лінії наповнення продукції та систем фільтрації (за необхідності).
- v. Тривалість для серії або кампанії з наповнення.
- vi. Контроль полімерного грануляту, включаючи систему розподілу та критичну температуру екструзії.
- vii. Очищення на місці та стерилізація на місці обладнання, за необхідності.
- viii. Експлуатація устаткування, налаштування та управління аварійною сигналізацією (при необхідності).

8.115 Під час кваліфікації обладнання слід визначити критичні технологічні параметри для процесу видування-наповнення-герметизації (BFS); вони мають включати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

- i. Очищення на місці та стерилізація на місці трубопроводів для препарату та наповнювальних голок (ригелів).
- ii. Налаштування, підтримування та моніторинг параметрів екструзії, включаючи налаштування температури, швидкості та горловини екструдера для товщини паризону.
- iii. Налаштування, підтримування та моніторинг температури прес-форми, включаючи швидкість охолодження, якщо це необхідно з огляду на стабільність препарату.

iv. Підготовка та стерилізація допоміжних компонентів, що додають до сформованої одиниці, наприклад, кришечок для флаконів.

v. Контроль навколишнього середовища, очищення, стерилізація та моніторинг критично важливих зон екструзії, переміщення та наповнення, при необхідності.

vi. Випробування товщини стінок в критичних точках контейнера для кожної серії.

vii. Налаштування правильних об'ємів, швидкості та однорідності наповнення.

viii. Налаштування будь-якого додаткового друку (кодування партії) або тиснення, щоб гарантувати, що цілість і якість одиниці продукції не буде порушена.

ix. Методи і параметри для випробування цілості 100 % всіх заповнених контейнерів (див. п. 8.22).

x. Налаштування різаків або пуансонів, що використовують для видалення відходів пластикових матеріалів навколо заповнених одиниць (видалення облою).

8.116 Під час виробництва слід застосовувати відповідні процедури для перевірки, моніторингу та реєстрації критичних для технології видування-наповнення-герметизації параметрів процесу та роботи обладнання.

8.117 У робочих методиках необхідно описати, як виявити й усунути проблеми з видуванням, формуванням і герметизацією. Забраковані одиниці або проблеми з герметизацією слід реєструвати і розслідувати.

8.118 Якщо у процесі видування-наповнення-герметизації передбачено додавання компонентів до сформованих контейнерів (наприклад, додавання кришечок до флаконів для препаратів для парентерального введення великого об'єму), такі компоненти мають пройти належну деконтамінацію і бути введені у процес з використанням контрольованої процедури, що забезпечує чистоту.

i. У разі процесів в асептичних умовах введення компонентів слід здійснювати в умовах класу А, щоб забезпечити стерильність критичних поверхонь, із використанням попередньо простерилізованих компонентів.

ii. У разі препаратів, що піддають кінцевій стерилізації, валідація процесів кінцевої стерилізації має забезпечувати стерильність всіх критичних шляхів проходження продукту між компонентом і формованим контейнером, включаючи ділянки, які не змочуються під час стерилізації.

iii. Для забезпечення ефективної герметизації компонентів і сформованих контейнерів слід запровадити валідовані процедури випробувань.

8.119 З урахуванням ризиків слід запровадити належні процедури технічного обслуговування; вони мають включати плани технічного обслуговування та інспекцій елементів оснащення, критично важливих для герметизації, цілості та стерильності одиниць продукції.

8.120 Прес-форми, використовувані для формування контейнерів, вважають критично важливим обладнанням, і після будь-яких змін або модифікації

прес-форм слід провести оцінювання цілості контейнерів для готового препарату, і, якщо результати такого оцінювання свідчать про таку необхідність, необхідно провести валідацію. Будь-які виявлені проблеми, що вказують на потенційну загрозу для якості продукції, слід задокументувати та розслідувати.

### **Ліофілізація**

8.121 Ліофілізація є критичним етапом процесу, і всі роботи, що можуть вплинути на стерильність продукції або матеріалу, слід розцінювати як продовження обробки простерилізованої продукції в асептичних умовах. Обладнання для ліофілізації слід проєктувати, а процеси ліофілізації слід планувати таким чином, щоб забезпечити підтримування стерильності продукції або матеріалу під час ліофілізації шляхом запобігання мікробній контамінації і контамінації частинками в період між наповненням продукцією для ліофілізації та завершенням процесу ліофілізації. В рамках стратегії контролю контамінації на дільниці необхідно визначити всі застосовувані за місцем заходи контролю.

8.122 Слід провести валідацію процесу стерилізації ліофілізатора та пов'язаного з ним обладнання (наприклад, лотків, кілець для підтримки флаконів), а час витримування між циклом стерилізації та використанням необхідно належним чином дослідити під час моделювання процесу в асептичних умовах (див. п. 9.33). Ліофілізатор необхідно регулярно стерилізувати відповідно до конструкції системи. Після технічного обслуговування або очищення слід проводити повторну стерилізацію. Після стерилізації простерилізовані ліофілізатори та пов'язане з ними обладнання слід захищати від контамінації.

8.123 Ліофілізатори та пов'язані з ними зони переміщення і завантаження/розвантаження продукції мають бути спроектовані таким чином, щоб звести до мінімуму втручання оператора, наскільки це можливо. З урахуванням конструкції ліофілізатора та ризиків, пов'язаних із контамінацією системи під час використання, слід встановити частоту стерилізації ліофілізатора. Ліофілізатори, що завантажують або розвантажують вручну без використання бар'єрних технологій, слід стерилізувати перед кожним завантаженням. У разі ліофілізаторів, що завантажують і розвантажують за допомогою автоматизованих систем, або що захищені закритими бар'єрними системами, частоту стерилізації слід обґрунтувати і задокументувати у рамках стратегії контролю контамінації.

8.124 Після стерилізації та під час ліофілізації необхідно підтримувати цілість ліофілізатора. Фільтр, використовуваний для підтримування цілості ліофілізатора, слід стерилізувати перед кожним використанням системи, а результати випробування його цілості слід розглядати у рамках сертифікації/видачі дозволу на випуск серії. Необхідно задокументувати частоту випробувань камери щодо вакууму/герметичності; слід встановити максимально допустимий рівень проникнення повітря в ліофілізатор і перевіряти його на початку кожного циклу.

8.125 Ліофілізаційні лотки слід регулярно перевіряти, щоб переконатися, що вони не деформовані і не пошкоджені.

8.126 При проектуванні завантаження (і розвантаження, якщо ліофілізований матеріал все ще не у герметичній упаковці і зазнає впливу навколишнього середовища) слід враховувати такі аспекти (але не обмежуватися ними):

i. Слід визначити і задокументувати схему завантаження всередині ліофілізатора.

ii. Передачу частково закритих контейнерів до ліофілізатора слід завжди здійснювати в умовах класу А і в спосіб, що зводить до мінімуму безпосереднє втручання оператора. Для забезпечення чистоти системи, використовуваної для переміщення частково закритих контейнерів, слід використовувати такі технологічні рішення, як конвеєрні системи або портативні системи переміщення (наприклад, транспортні засоби з чистим повітрям, портативні робочі станції з односпрямованим потоком повітря). Як альтернативу, якщо таку можливість підтверджено валідацією, для захисту частково закупорених флаконів можна використовувати лотки, що закривають в зоні класу А і не відкривають під час перебування в зоні класу В (наприклад, належним чином закриті бокси).

iii. Транспортне устаткування та засоби вентиляції зони завантаження не мають чинити негативного впливу на схему повітряних потоків.

iv. Негерметизовані контейнери (наприклад, частково закупорені флакони) слід зберігати в умовах класу А; вони, як правило, мають бути відокремлені від операторів за допомогою фізичних бар'єрів або шляхом будь-яких інших відповідних заходів.

v. Якщо до відкриття камери ліофілізатора не завершено закупорювання пробками, вивантажену з ліофілізатора продукцію під час її подальшої обробки слід залишати в умовах класу А.

vi. Приладдя, що використовують під час завантаження і розвантаження ліофілізатора (наприклад, лотки, пакети, пристрої для розміщення, пінцети), має бути стерильним.

### **Закриті системи**

8.127 Використання закритих систем може знизити ризик мікробної контамінації, контамінації частинками і хімічними речовинами з оточуючого навколишнього середовища. Закриті системи завжди мають бути спроектовані таким чином, щоб зменшити потребу у виконуваних вручну маніпуляціях і знизити пов'язані з ними ризики.

8.128 Критично важливим є забезпечення стерильності усіх поверхонь, що контактують з продуктом у закритих системах, використовуваних для обробки в асептичних умовах. Конструкція і вибір будь-якої закритої системи, використовуваної для обробки в асептичних умовах, мають гарантувати підтримання стерильності. Пристрої для приєднання стерильного обладнання (наприклад, шлангів/трубопроводів) на етапі, де простерилізована продукція



проходить вже після кінцевого стерилізаційного фільтра, мають бути спроектовані таким чином, щоб забезпечити з'єднання в асептичних умовах (наприклад, за допомогою внутрішніх стерильних з'єднувальних пристроїв).

8.129 Необхідно вжити відповідних заходів для забезпечення цілості компонентів, використовуваних в з'єднувальних пристроях для приєднання в асептичних умовах. Засоби, за допомогою яких цього досягають, мають бути визначені і зафіксовані в рамках стратегії контролю контамінації. Необхідно врахувати відповідні випробування цілості системи, якщо існує ризик загрози для стерильності продукції. Оцінювання постачальника має включати перевірку даних стосовно потенційних аварійних станів, що можуть призвести до втрати стерильності системи.

8.130 Вибір умов оточуючого середовища, в якому розміщені закриті системи, має бути обумовлений їх конструкцією та здійснюваними процесами. При обробці в асептичних умовах, а також якщо існує ризик порушення цілості системи, систему слід розміщувати в зоні класу А. Якщо можна довести, що система залишається цілісною при кожному використанні (наприклад, за допомогою випробувань під тиском і/або моніторингу), то можна використовувати зону нижчого класу. Будь-яке переміщення між класифікованими зонами слід ретельно оцінювати (див. п. 4.10). Якщо закриту систему відкривають (наприклад, для обслуговування лінії для нерозфасованої продукції), то це слід робити в класифікованій зоні відповідно до оброблюваних матеріалів (наприклад, у зоні класу С у разі процесів кінцевої стерилізації або у зоні класу А у разі обробки в асептичних умовах), або піддавати подальшому очищенню і дезінфекції (а також стерилізації у випадку процесів в асептичних умовах).

### **Системи одноразового використання (single use systems – SUS)**

8.131 Системи одноразового використання – це застосовувані у виробництві стерильних препаратів технології, що використовують як альтернативу обладнанню багаторазового використання. Системи одноразового використання можуть бути окремими компонентами або складатися з декількох компонентів, таких як пакети, фільтри, шланги, з'єднувальні пристрої, клапани, флакони для зберігання і датчики. Системи одноразового використання мають бути розроблені таким чином, щоб зменшити необхідність маніпуляцій і складність виконуваних вручну втручань.

8.132 Існують деякі специфічні ризики, обумовлені застосуванням систем одноразового використання, оцінювання яких необхідно провести в рамках стратегії контролю контамінації. До них належать такі ризики (але не обмежуються ними):

- i. Взаємодія між препаратом і поверхнею, що контактує з препаратом (наприклад, адсорбція, або речовини, що виділяються та екстрагуються).
- ii. Крихкість систем порівняно зі стаціонарними системами багаторазового використання.

iii. Збільшення кількості та складності виконуваних вручну операцій (включаючи перевірку та обслуговування системи) і виконуваних вручну з'єднань.

iv. Складність збірки.

v. Проведення випробування цілості стерилізаційних фільтрів до та після використання (див. п. 8.87).

vi. Ризик утворення отворів і витоків.

vii. Потенційна можливість поставити під загрозу якість системи в момент відкриття зовнішньої упаковки.

viii. Ризик контамінації частинками.

8.133 Процеси стерилізації для систем одноразового використання мають пройти валідацію; слід довести, що ці процеси не мають негативного впливу на експлуатаційні характеристики системи.

8.134 Оцінювання постачальників систем одноразового використання, включаючи стерилізацію, має вирішальне значення для вибору та використання таких систем. У разі стерильних систем одноразового використання у рамках кваліфікації постачальника слід підтвердити забезпечення стерильності, а при отриманні необхідно перевіряти підтвердження стерилізації кожної одиниці.

8.135 В умовах процесу слід провести оцінювання адсорбції та реакційної здатності препарату при контакті з поверхнями.

8.136 Слід провести оцінювання профілів речовин, що виділяються та екстрагуються з систем одноразового використання, а також будь-який їх вплив на якість продукції, особливо якщо система виготовлена з матеріалів на основі полімерів. Оцінювання слід здійснювати стосовно кожного компонента, щоб проаналізувати застосовність даних щодо профілю речовин, які екстрагуються. Якщо вважають, що компоненти становлять високі ризики щодо виділення речовин або щодо абсорбції оброблюваних матеріалів, або якщо компоненти тривалий час контактують з матеріалами, необхідно взяти до уваги оцінювання результатів досліджень стосовно профілю речовин, що виділяються, включаючи питання безпеки. Якщо застосовують моделювання умов обробки, вони мають точно відображати фактичні умови обробки і бути обрані на підставі наукового обґрунтування.

8.137 Системи одноразового використання мають бути сконструйовані таким чином, щоб зберігати цілість протягом усього процесу обробки в передбачуваних умовах експлуатації. Слід приділяти особливу увагу цілості конструкції систем одноразового використання, якщо вони можуть піддаватися більш екстремальним умовам (наприклад, процеси заморожування і розморожування) як під час рутинної обробки, так і під час транспортування. Для цього слід підтвердити, що внутрішні стерильні з'єднувальні пристрої (герметизовані як термічним, так механічним способом) залишаються цілими в таких умовах.

8.138 Для систем одноразового використання слід встановити та впровадити критерії прийнятності з урахуванням ризиків або критичності проду-

кції та процесів, пов'язаних з її виробництвом. При отриманні кожну одиницю систем одноразового використання необхідно перевірити, щоб переконатися в тому, що вона була виготовлена, поставлена і доставлена відповідно до затвердженої специфікації. Перед використанням слід провести візуальний огляд зовнішньої упаковки (наприклад, зовнішнього вигляду коробки, пакетів для продукції), друкованого маркування, а також розглянути супровідні документи (наприклад, сертифікат відповідності та підтвердження стерилізації) і задокументувати результати такої перевірки.

8.139 Критичні операції з системами одноразового використання, виконувани вручну, такі як збірка та з'єднання, мають підлягати відповідному контролю; їх слід перевіряти під час моделювання процесу в асептичних умовах.

## **9 Моніторинг навколишнього середовища та процесів**

### **Загальні положення**

9.1 Програма моніторингу навколишнього середовища та процесів на дільниці є частиною загальної стратегії контролю контамінації і використовується для моніторингу заходів контролю, призначених для мінімізації ризику мікробної контамінації та контамінації частинками. Слід зазначити, що надійність кожного взятого окремо елемента системи моніторингу (життєздатні мікроорганізми і механічні частинки, а також моделювання процесу в асептичних умовах) є обмеженою, і жоден з них не слід розглядати окремо як показник асептики. Якщо їх оцінювати разом, то результати допомагають підтвердити надійність планування, валідації та функціонування системи, що піддають моніторингу.

9.2 Ця програма, як правило, містить такі елементи:

- i. Моніторинг навколишнього середовища – загальна кількість частинок.
- ii. Моніторинг навколишнього середовища та персоналу – кількість життєздатних мікроорганізмів.
- iii. Температура, відносна вологість та інші специфічні параметри.
- iv. Моделювання процесу в асептичних умовах (тільки у разі препаратів, що виготовляють в асептичних умовах).

9.3 Інформацію з цих систем слід використовувати для рутинної сертифікації/видачі дозволу на випуск серій, а також для періодичного оцінювання під час огляду процесу або розслідування. Це стосується як процесів кінцевої стерилізації, так і процесів в асептичних умовах, однак критичність впливу може бути різною залежно від виду продукції і процесу.

### **Моніторинг навколишнього середовища та процесів**

9.4 Необхідно розробити і задокументувати програму моніторингу навколишнього середовища. Метою програми моніторингу навколишнього середовища є:

i. Забезпечення гарантії того, що чисті приміщення та обладнання для постачання чистого повітря постійно забезпечують навколишнє середовище необхідного класу чистоти відповідно до проєктних та регуляторних вимог.

ii. Ефективне виявлення відхилень параметрів навколишнього середовища від норм, що ініціює розслідування та оцінювання ризику для якості продукції.

Щоб розробити таку комплексну програму моніторингу навколишнього середовища, необхідно провести оцінювання ризиків, тобто визначити місця відбору проб, частоту моніторингу, способи моніторингу та умови інкубації (наприклад, час, температура, аеробні та/або анаеробні умови).

Таке оцінювання ризиків слід здійснювати на основі детальних знань про вхідні дані щодо процесу та про готову продукцію, технічні засоби, обладнання, критичність конкретних процесів та етапів, задіяні операції, дані рутинного моніторингу, дані моніторингу, отримані під час кваліфікації, а також на основі знань про типову мікробну флору, виділену з навколишнього середовища.

Оцінювання ризику має включати визначення критичних місць для моніторингу, тобто тих місць, де присутність мікроорганізмів під час обробки може вплинути на якість продукції (наприклад, зони класу А, зони обробки в асептичних умовах, а також зони класу В, які безпосередньо прилягають до зони класу А). Також слід враховувати іншу інформацію, таку як результати дослідження щодо візуалізації повітряних потоків. Такі оцінювання ризиків слід регулярно переглядати, щоб підтвердити ефективність програми моніторингу навколишнього середовища на ділянці. Програму моніторингу необхідно розглядати в загальному контексті аналізу тенденцій та стратегії контролю контамінації на ділянці.

9.5 В «експлуатованому» стані протягом всіх критичних стадій обробки, включаючи налаштування обладнання, слід здійснювати регулярний моніторинг чистих приміщень, обладнання для постачання чистого повітря та персоналу.

9.6 Інші параметри, такі як температура і відносна вологість, слід контролювати у межах, що узгоджуються з вимогами до продукції/процесу/персоналу і сприяють дотриманню встановлених норм чистоти (наприклад, класу А або В).

9.7 Результати моніторингу зони класу А мають доводити підтримання асептичних умов обробки під час критичних операцій. Моніторинг слід здійснювати в місцях, що становлять найбільший ризик контамінації стерильних поверхонь обладнання, контейнерів, закупорювальних засобів і препарату. Вибір місць для моніторингу, а також орієнтація і розташування пристроїв для відбору проб мають бути обґрунтованими і підходящими для отримання достовірних даних з критичних зон.

9.8 Способи відбору проб не мають створювати ризик контамінації для виробничих операцій.

9.9 Для результатів моніторингу кількості життєздатних мікроорганізмів і загальної кількості частинок необхідно встановити відповідні рівні попередження і межі, що потребують вживання заходів. Межі, що потребують вживання заходів, стосовно максимально допустимої загальної кількості частинок наведені в таблиці 5, а стосовно максимально допустимої кількості життєздатних мікроорганізмів – в таблиці 6. Однак, з урахуванням даних щодо тенденцій, характеру процесу або міркувань, визначених в рамках стратегії контролю контамінації, можуть бути застосовані жорсткіші межі, що потребують вживання заходів. Рівні попередження як стосовно максимально допустимої кількості життєздатних мікроорганізмів, так і стосовно максимально допустимої загальної кількості частинок слід встановлювати на основі результатів випробувань при кваліфікації чистих приміщень і періодично переглядати з огляду на поточні дані щодо тенденцій.

9.10 Рівні попередження для зон класів А (тільки стосовно загальної кількості частинок), В, С і D мають бути встановлені таким чином, щоб несприятливі тенденції (наприклад, ряд випадків або окремі події, що вказують на погіршення контролю навколишнього середовища) були виявлені і усунені.

9.11 Процедури моніторингу мають визначати підхід до виявлення тенденцій. Слід розглядати такі тенденції (але не обмежуватись ними):

i. Збільшення кількості відхилень поза межі, що вимагають вживання заходів, або поза рівні попередження.

ii. Декілька відхилень поспіль поза рівні попередження.

iii. Регулярні але поодинокі відхилення поза межі, що вимагають вживання заходів, які можуть мати спільну причину (наприклад, поодинокі відхилення, які завжди трапляються після планового профілактичного обслуговування).

iv. Зміни мікробної флори щодо видів, чисельності та переважання певних мікроорганізмів. Особливу увагу слід приділяти у разі виявлення мікроорганізмів, що можуть свідчити про втрату контролю і погіршення чистоти, або мікроорганізмів, що важко контролювати, наприклад, спороутворюючих мікроорганізмів і плісневих грибів.

9.12 Моніторинг чистих приміщень класів С і D в «експлуатованому» стані слід здійснювати на основі даних, отриманих під час кваліфікації, а також рутинних даних, що дозволяють проводити ефективний аналіз тенденцій. Вимоги до рівнів попередження та меж, що вимагають вживання заходів, залежать від характеру виконуваних операцій. Межі, що вимагають вживання заходів, можуть бути жорсткішими, ніж наведені в таблицях 5 і 6.

9.13 На випадок виходу за межі, що потребують вживання заходів, у робочих методиках слід передбачати вимогу розслідування першопричини, оцінювання потенційного впливу на продукцію (включаючи серії, вироблені в період між здійсненням моніторингу і звітуванням), а також вимоги щодо коригувальних і запобіжних дій. На випадок виходу за рівні попередження у робочих методиках слід ввести вимогу щодо оцінювання та подальших дій, які мають включати розгляд питання стосовно проведення розслідування

та/або коригувальних дій для уникнення подальшого погіршення стану навколишнього середовища.

### Моніторинг навколишнього середовища – загальна кількість частинок

9.14 Для отримання даних, необхідних для оцінки потенційних ризиків контамінації, а також для забезпечення підтримання навколишнього середовища для проведення стерильних операцій у належному стані слід запровадити програму моніторингу загальних частинок.

9.15 Граничні значення для моніторингу концентрації частинок у повітрі навколишнього середовища для зони кожного класу чистоти наведені в таблиці 5.

**Таблиця 5 – Максимально допустима загальна концентрація частинок для моніторингу**

Клас	Максимально допустима загальна кількість частинок розміром $\geq 0,5$ мкм в $1 \text{ м}^3$		Максимально допустима загальна кількість частинок розміром $\geq 5$ мкм в $1 \text{ м}^3$	
	в «оснащеному» стані	в «експлуатованому» стані	в «оснащеному» стані	в «експлуатованому» стані
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	3 520	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	не встановлено <sup>(a)</sup>	29 300	не встановлено <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> Для класу D норматив для «експлуатованого» стану не встановлено. Якщо можливо, виробник має встановити межі для «експлуатованого» стану на підставі оцінювання ризиків та даних рутинного контролю.

**Примітка 1.** Граничні значення для кількості частинок, наведені в таблиці для «оснащеного» стану, мають бути досягнуті після короткого періоду очищення, визначеного під час кваліфікації (рекомендований норматив – до 20 хвилин), при відсутності персоналу після завершення операцій (див. п. 4.29).

**Примітка 2.** Періодичні показання щодо кількості макрочастинок, особливо розміром  $\geq 5$  мкм, в межах зони класу А можна вважати помилковими внаслідок впливу електромагнітних шумів, стороннього світла, а також через занижений обрахунок, обумовлений суперпозицією частинок, тощо. Однак, послідовне або регулярне визначення незначної кількості частинок може свідчити про можливий випадок контамінації, і це необхідно розслідувати. Такі випадки можуть свідчити про достроковий вихід з ладу системи фільтрації і постачання повітря в приміщенні, несправність обладнання, а також можуть вказувати на неправильні дії при налаштуванні та рутинній експлуатації обладнання.

9.16 Для зон класу А моніторинг частинок слід здійснювати протягом всього часу критичної обробки, включаючи монтаж обладнання.

9.17 Зону класу А слід піддавати моніторингу безперервно (щодо кількості частинок розміром  $\geq 0,5$  і  $\geq 5$  мкм) з використанням для відбору проб відповідної швидкості потоку (не менше 28 л/хв ( $1 \text{ фут}^3/\text{хв}$ )), щоб виявляти всі

втручання, швидкоплинні події і будь-яке погіршення стану системи. Система має здійснювати зіставлення кожного окремого результату щодо проби з рівнями попередження і межами, що потребують вживання заходів, з такою частотою, щоб можна було виявити будь-яке потенційне відхилення і своєчасно відреагувати на нього. У разі перевищення рівнів попередження мають спрацьовувати аварійні сигнали. У методиках слід визначити дії, що необхідно здійснити у відповідь на аварійні сигнали, включаючи розгляд необхідності додаткового мікробіологічного моніторингу.

9.18 Рекомендується використовувати аналогічну систему для зони класу В, хоча частота відбору проб може бути зменшена. Зону класу В слід піддавати моніторингу з такою частотою і з застосуванням такого розміру проби, щоб програма фіксувала будь-яке підвищення рівня забруднення і погіршення стану системи. У разі перевищення рівнів попередження мають спрацьовувати аварійні сигнали.

9.19 При виборі системи моніторингу слід враховувати будь-який ризик, пов'язаний з використовуваними у виробничих операціях матеріалами (наприклад, з такими, що містять живі мікроорганізми, порошкоподібною продукцією або радіофармацевтичними препаратами), які можуть бути причиною біологічної, хімічної або радіаційної небезпеки.

9.20 Якщо в результаті відповідних процесів утворюються забруднюючі речовини, що потенційно можуть пошкодити лічильник частинок або становлять небезпеку (наприклад, живі мікроорганізми, порошкоподібна продукція і радіаційна небезпека), частота і стратегія застосовуваного контролю мають забезпечити класифікацію навколишнього середовища як до, так і після впливу джерела ризику. Для забезпечення всебічного моніторингу процесу слід розглянути можливість збільшення частоти моніторингу життєздатних мікроорганізмів. Крім того, моніторинг необхідний під час робіт з моделювання процесу. Такі роботи слід здійснювати через певні відрізки часу. У рамках стратегії контролю контамінації має бути визначений відповідний підхід.

9.21 При проведенні моніторингу об'єм проб, що відбирають за допомогою автоматизованих систем, як правило, залежатиме від швидкості відбору проб використовуваною системою. Не обов'язково, щоб об'єм проб був таким самим, що й під час офіційної класифікації чистих приміщень та обладнання для чистого повітря. Слід обґрунтувати об'єми проб при проведенні моніторингу.

### **Моніторинг навколишнього середовища та персоналу – життєздатні мікроорганізми**

9.22 Там, де виконують операції в асептичних умовах, слід часто проводити мікробіологічний моніторинг з використанням комбінації таких способів, як седиментаційні пластини, відбір проб повітря, відбір проб з рукавичок, спеціального одягу і поверхонь (наприклад, мазки і контактні пластини). Використовуваний спосіб відбору проб слід обґрунтувати в рамках стратегії

контролю контамінації; необхідно довести, що обраний спосіб не матиме негативного впливу на потоки повітря у зонах класів А і В. Моніторинг чистоти приміщення та поверхонь обладнання слід здійснювати наприкінці роботи.

9.23 Ефективний моніторинг щодо життєздатних мікроорганізмів також слід здійснювати в чистих приміщеннях, коли не відбуваються звичайні виробничі операції (наприклад, після дезінфекції, перед початком виробництва, після завершення виробництва серії та після періоду зупинки); крім того, його слід проводити у суміжних не використовуваних приміщеннях для виявлення потенційних випадків контамінації, що може вплинути на контроль в чистих приміщеннях. У разі такого випадку з метою перевірки ефективності коригувальних дій (наприклад, очищення та дезінфекції) може бути використаний відбір проб у додаткових місцях.

9.24 Протягом усього часу критичного процесу, включаючи монтаж обладнання (налаштування в асептичних умовах) і саме критичну обробку, в зонах класу А слід здійснювати безперервний моніторинг повітря щодо життєздатних мікроорганізмів (наприклад, відбір проб повітря або седиментаційні пластини). Аналогічний підхід слід застосовувати для чистих приміщень класу В з огляду на ризик впливу на обробку в асептичних умовах. Моніторинг необхідно здійснювати таким чином, щоб фіксувати всі втручання, швидкоплинні події і будь-які погіршення стану системи, а також уникати будь-якого ризику, обумовленого втручанням, яке спричиняють самі операції з моніторингу.

9.25 При оцінці ризику необхідно визначити місця, тип і частоту моніторингу персоналу з урахуванням виконуваних ним робіт і близькості до критичних зон. Моніторинг має включати відбір проб від персоналу через певні відрізки часу під час ведення процесу. Відбір проб від персоналу необхідно здійснюватися таким чином, щоб не ставити під загрозу процес. Особливу увагу слід приділяти моніторингу персоналу після його участі у критичних втручаннях (як мінімум, відбір проб з рукавичок, але може знадобитися моніторинг спеціального одягу, залежно від процесу), а також при кожному виході з чистої кімнати класу В (рукавички і спеціальний одяг). Якщо моніторинг рукавичок проводять після критичних втручань, перед продовженням роботи слід замінити зовнішні рукавички. Якщо після критичних втручань необхідний моніторинг спеціального одягу, перед продовженням роботи в чистій кімнаті спеціальний одяг слід замінити.

9.26 В зонах класу А та класу В необхідно здійснювати мікробіологічний моніторинг персоналу. Якщо операції виконують вручну (наприклад, змішування або наповнення в асептичних умовах), через підвищений ризик слід посилити увагу до мікробіологічного моніторингу спеціального одягу і обґрунтувати його в рамках стратегії контролю контамінації.

9.27 Якщо моніторинг в плановому порядку виконує виробничий персонал, він має бути під регулярним наглядом з боку підрозділу з якості (див. також п. 8.19).



9.28 З метою прискорення виявлення проблем щодо мікробіологічної контамінації та зменшення ризику для продукції виробники мають розглянути можливість впровадження відповідних альтернативних систем моніторингу, таких як експрес-методи. Застосування таких швидких та автоматизованих методів мікробіологічного моніторингу може бути ухвалено після валідації, результати якої доведуть їх еквівалентність або перевагу над встановленими методами.

9.29 Використовувані способи відбору проб і обладнання мають бути повністю зрозумілими; необхідно розробити процедури для правильної роботи та інтерпретації отриманих результатів. Для обраних способів відбору проб слід мати в наявності дані щодо ефективності виявлення мікроорганізмів.

9.30 Межі, що потребують вживання заходів, для кількості життєздатних мікроорганізмів наведені в таблиці 6.

**Таблиця 6 – Максимально допустимі межі, що потребують вживання заходів, для кількості життєздатних мікроорганізмів**

Клас	Проба повітря КУО/м <sup>3</sup>	Седиментаційна пластина (діаметр 90 мм) КУО/4 год <sup>(a)</sup>	Контактна пласти- на (діаметр 55 мм) КУО/пластина <sup>(b)</sup>	Проба з рукавички, відбитки п'яти па- льців для двох рук КУО/рукавичка
A	відсутність росту <sup>(c)</sup>			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

<sup>(a)</sup> Седиментаційні пластини слід виставляти у зонах класів А і В на час проведення операцій (включаючи налаштування обладнання) і замінювати, згідно з вимогами, максимум через 4 години (час експозиції має бути обґрунтований на підставі досліджень щодо ефективності виявлення мікроорганізмів і не має чинити будь-якого негативного впливу на придатність використовуваних середовищ).

– У разі зон класів С і D час експозиції та частота контролю мають бути встановлені на підставі управління ризиками для якості.

– Час експозиції окремих седиментаційних пластин може становити менше 4 годин.

<sup>(b)</sup> Межі щодо контактних пластин застосовують у разі моніторингу поверхонь обладнання, приміщень і спеціального одягу у зонах класів А і В. Як правило, відсутня вимога щодо рутинного моніторингу спеціального одягу у зонах класів С і D, однак це залежить від їх функціонального призначення.

<sup>(c)</sup> Слід зазначити, що у разі зони класу А наявність будь-якого росту є причиною для проведення розслідування.

**Примітка 1.** Слід зазначити, що наведені в таблиці 6 методи моніторингу є прикладами; можуть бути використані й інші методи за умови, що вони відповідають своєму призначенню щодо надання інформації стосовно всіх етапів критичного процесу, коли існує можливість контамінації продукції (наприклад, налаштування лінії в асептичних умовах, обробка в асептичних умовах, наповнення первинних упаковок і завантаження ліофілізатора).

**Примітка 2.** У цій настанові граничні значення виражено як кількість КУО. Якщо використовують інші або нові технології, що надають результати, виражені не у кількості КУО, виробник повинен науково обґрунтувати застосовані граничні значення і, якщо можливо, співвіднести їх з кількістю КУО.

9.31 Мікроорганізми, виявлені в зонах класів А і В, слід ідентифікувати до рівня виду і оцінити потенційний вплив таких мікроорганізмів на якість продукції (стосовно кожної причетної серії) і загальний стан контролю. Слід також приділити увагу ідентифікації мікроорганізмів, виявлених в зонах класів С і D (наприклад, при перевищенні меж, що вимагають вживання заходів, або рівнів попередження), або після виділення мікроорганізмів, які можуть свідчити про втрату контролю, погіршення чистоти або які важко контролювати, таких як спороутворюючі мікроорганізми і плісєневі гриби; таку ідентифікацію слід здійснювати з достатньою частотою, щоб підтримувати розуміння поточного стану щодо типової мікробної флори у цих зонах.

**Моделювання процесу в асептичних умовах (aseptic process simulation – APS) (або наповнення поживними/живильними середовищами)**

9.32 Періодична перевірка ефективності наявних засобів контролю при обробці в асептичних умовах має включати моделювання процесу в асептичних умовах з використанням стерильного поживного середовища та/або сурогату замість препарату. Моделювання процесу в асептичних умовах не слід розглядати як основний засіб валідації процесу в асептичних умовах або особливих аспектів процесу в асептичних умовах. Ефективність процесу в асептичних умовах має бути забезпечена за рахунок розробки процесу, дотримання вимог фармацевтичної системи якості та засобів контролю процесу, навчання та оцінювання даних моніторингу. Вибір відповідного поживного середовища та/або сурогату має ґрунтуватися на здатності середовища та/або сурогату імітувати ті фізичні характеристики препарату, які вважають такими, що становлять ризик для стерильності продукції під час процесу в асептичних умовах. Якщо умови на стадіях обробки можуть опосередковано впливати на життєздатність будь-якого введеного мікроорганізму (наприклад, виготовлення в асептичних умовах м'яких лікарських засобів, порошків, твердих лікарських форм, мікросфер, ліпосом та іншої продукції, або препарати піддають охолодженню, нагріву чи ліофілізації), слід розробити альтернативні процедури, що якомога точніше відтворюють ці операції. Якщо на етапах моделювання процесу в асептичних умовах використовують сурогатні матеріали, такі як буферні розчини, вони не мають пригнічувати ріст будь-якого мікроорганізму, що потенційно може бути забруднюючим.

9.33 При моделюванні процесу в асептичних умовах необхідно якомога точніше імітувати рутинний виробничий процес, здійснюваний в асептичних умовах, із залученням всіх критичних етапів виробництва, зокрема:

і. При моделюванні процесу в асептичних умовах слід проводити оцінювання всіх виконуваних в асептичних умовах операцій, що здійснюються після циклів стерилізації та деконтамінації використовуваних у процесі матеріалів і до моменту герметизації контейнера.

ii. У разі препаратів, що не можуть бути профільтровані з огляду на їх склад, слід провести оцінювання будь-яких додаткових етапів, здійснюваних в асептичних умовах.

iii. Якщо виробництво в асептичних умовах здійснюють в інертній атмосфері, при моделюванні процесу інертний газ слід замінити на повітря, якщо не передбачається моделювання в анаеробних умовах.

iv. Якщо у ході процесів є необхідним додавання стерильних порошків, слід використовувати прийнятний сурогатний матеріал у таких самих контейнерах, що й у разі процесу, який оцінюють.

v. Слід уникати роздільного моделювання окремих операцій (наприклад, процесів, що включають сушіння, змішування, подрібнення і розподіл стерильного порошку). Будь-яке роздільне моделювання має супроводжуватися документальним обґрунтуванням і гарантувати, що загальне сумарне моделювання окремих етапів повністю охоплює весь процес.

vi. Процедура моделювання процесу у разі ліофілізованих препаратів має представляти весь ланцюжок обробки в асептичних умовах, включаючи наповнення, переміщення, завантаження, репрезентативну тривалість перебування в камері, вивантаження і герметизацію при заданих, задокументованих і обґрунтованих умовах, що представляють «найгірший випадок» стосовно робочих параметрів.

vii. Моделювання процесу ліофілізації має імітувати всі аспекти процесу, за винятком тих, що можуть вплинути на життєздатність або ефективність виявлення контамінуючих мікроорганізмів. Наприклад, слід уникати надмірного кип'ятіння або дійсного заморожування розчину. Фактори, що слід враховувати при плануванні дизайну моделювання процесу в асептичних умовах, включають такі (якщо необхідно):

- Використання повітря замість азоту або інших технологічних газів для врівноваження тиску після створення вакууму.
- Відтворення максимального періоду між стерилізацією ліофілізатора та його використанням.
- Відтворення максимального періоду між фільтрацією та ліофілізацією.
- Кількісні аспекти ситуацій «найгірший випадок», наприклад, завантаження найбільшої кількості лотків, відтворення найдовшої тривалості завантаження, коли камера відкрита для впливу навколишнього середовища.

9.34 При моделюванні процесу в асептичних умовах слід враховувати різні виконувані в цих умовах маніпуляції та втручання, що, як відомо, відбуваються під час стандартного технологічного процесу, а також у ситуаціях «найгірший випадок», і брати до уваги такі аспекти:

i. Регламентні та коригувальні втручання, репрезентативні для рутинного процесу, слід виконувати таким чином і з такою ж частотою, як і під час рутинного процесу в асептичних умовах.

ii. На підставі оцінювання ризиків для стерильності продукції слід прийняти рішення про включення певних втручань до моделювання процесу в асептичних умовах та їх частоту.

9.35 Моделювання процесу в асептичних умовах не слід використовувати для обґрунтування практик, які створюють невиправдані ризики контамінації.

9.36 При розробці плану для моделювання процесу в асептичних умовах слід враховувати такі аспекти:

i. Визначення умов «найгірший випадок», що охоплюють відповідні змінні параметри, такі як розмір контейнерів і швидкість лінії, а також їх впливу на процес. За результатами оцінювання мають бути обґрунтовані обрані змінні параметри.

ii. Визначення репрезентативних комбінацій щодо розмірів контейнера / закупорювального засобу для використання під час валідації. Можна розглянути можливість застосування брекетингу або побудови матриць під час валідації із застосуванням однакової конфігурації контейнера / закупорювального засобу для різних препаратів, за умови, що еквівалентність процесу є науково обґрунтованою.

iii. Максимально допустимий час витримування стерильної продукції та обладнання, що піддаються впливу навколишнього середовища під час процесу в асептичних умовах.

iv. Об'єм поживного середовища для заповнення контейнера, що має бути достатнім для забезпечення контакту цього середовища з усіма поверхнями обладнання та компонентів, які можуть бути безпосередніми джерелами контамінації стерильної продукції. При заповненні над поживним середовищем такого об'єму має залишатися достатній простір для сприяння потенційному росту мікроорганізмів і забезпечення можливості виявлення помутніння під час контролю.

v. Вимога щодо заміни повітрям будь-якого інертного газу, використовуваного при рутинному виробничому процесі в асептичних умовах, якщо не передбачено моделювання в анаеробних умовах. У таких ситуаціях в рамках загальної стратегії валідації слід розглянути можливість періодичного моделювання в анаеробних умовах (див. п. 9.33(iii)).

vi. Обрані поживні середовища мають бути придатними для вирощування визначеної групи референтних мікроорганізмів, як описано у *Державній фармакопеї України (ДФУ)* або *іншій* відповідній фармакопеї, а також достатньо репрезентативних мікроорганізмів, які були виділені на дільниці.

vii. Метод виявлення мікробної контамінації має бути науково обґрунтованим, щоб забезпечити надійне виявлення контамінації.

viii. Моделювання процесу має бути достатньо тривалим, щоб оцінити процес, операторів, які виконують втручання, чергування робочих змін, а також здатність навколишнього середовища процесу забезпечити належні умови для виробництва стерильної продукції.

ix. Якщо виробник залучає до роботи персонал різних робочих змін або застосовує режим подовжених робочих змін, моделювання процесу в асептичних умовах слід розробити таким чином, щоб врахувати характерні для таких змін фактори, які за результатами оцінювання становлять ризик для стерильності продукції, наприклад, максимальну тривалість присутності оператора в чистому приміщенні.

x. Моделювання стандартних перерв у процесі виробництва в асептичних умовах, коли процес призупиняють (наприклад, заміна персоналу через закінчення робочої зміни, поповнення дозувальних ємностей, введення додаткового обладнання).

xi. Забезпечення моніторингу навколишнього середовища відповідно до вимог, застосовуваних при рутинному виробництві, а також протягом усього періоду моделювання процесу.

xii. Якщо виробництво здійснюють за принципом кампанії, наприклад, при використанні бар'єрних технологій або виробництві стерильних діючих речовин, слід приділити увагу плануванню та здійсненню моделювання процесу таким чином, щоб імітувати ризики, характерні як для початку, так і для завершення кампанії, а також довести, що тривалість кампанії не становить жодного ризику.

xiii. Здійснення «моделювання наприкінці технологічного процесу або на завершальному етапі кампанії» можна використовувати з метою додаткової гарантії або з метою розслідування; однак, такий спосіб слід обґрунтувати в рамках стратегії контролю контамінації; не допускається замінювати ним моделювання рутинного процесу в асептичних умовах. У разі такого моделювання слід довести, що будь-які залишки продукції не чинять негативного впливу на ефективність виявлення будь-якої потенційної мікробної контамінації.

9.37 У разі стерильних діючих речовин розмір серії має бути достатньо великим, щоб бути репрезентативним для рутинної операції, для імітації операції втручання в умовах «найгірший випадок» і для залучення всіх поверхонь, що можуть контактувати зі стерильною продукцією. Крім того, всі модельні матеріали (сурогати або поживні середовища) мають бути об'єктом мікробіологічного контролю. Модельні матеріали мають бути адекватними для оцінювання процесу, що моделюють, і не мають ставити під загрозу ефективність виявлення мікроорганізмів.

9.38 Моделювання процесу в асептичних умовах необхідно здійснювати в рамках первинної валідації із проведенням, як мінімум, трьох послідовних задовільних імітаційних випробувань протягом всіх робочих змін, коли може тривати процес в асептичних умовах, а також після будь-якої значної модифікації правил роботи, технічних засобів, обслуговування або обладнання, які, за результатами оцінювання, впливають на забезпечення стерильності продукції (наприклад, модифікація системи нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC), обладнання, зміни у процесі, кількості робочих змін і чисельності персоналу, припинення експлуатації основної дільниці).

Як правило, моделювання процесу в асептичних умовах (як періодичну повторну валідацію) слід здійснювати двічі на рік (приблизно кожні шість місяців) стосовно кожного процесу в асептичних умовах, кожної лінії наповнення та кожної робочої зміни. Кожен оператор повинен щорічно брати участь, як мінімум, у одному успішному моделюванні процесу в асептичних умовах. Слід розглянути можливість здійснення моделювання процесу в асептичних умовах після випуску останньої партії перед зупинкою виробництва, перед тривалими періодами простою або перед виведенням з експлуатації чи переміщенням лінії.

9.39 У разі виконання операцій вручну (наприклад, змішування або наповнення в асептичних умовах) слід провести валідацію щодо кожного типу контейнера, закупорювального засобу для нього та комплекту обладнання і за участю кожного оператора, як мінімум, у трьох послідовних успішних циклах з моделювання процесу в асептичних умовах, а також проводити повторну валідацію приблизно кожні 6 місяців за участю кожного оператора у одному циклі моделювання процесу в асептичних умовах. Розмір серії при моделюванні процесу в асептичних умовах має відповідати розміру серії при рутинному виробничому процесі в асептичних умовах.

9.40 Кількість оброблених (наповнених) одиниць продукції у ході моделювання процесу в асептичних умовах має бути достатньою для ефективною імітації всіх видів робіт, що є репрезентативними для виробничого процесу в асептичних умовах. Обґрунтування кількості одиниць, що підлягають заповненню, слід чітко зафіксувати в рамках стратегії контролю контамінації. Як правило, необхідно заповнити, як мінімум, від 5000 до 10000 одиниць. У разі невеликих серій (наприклад, менше 5000 одиниць) кількість контейнерів для моделювання процесу в асептичних умовах має принаймні дорівнювати розміру виробничої серії.

9.41 Перед інкубацією контейнери, наповнені при моделюванні процесу в асептичних умовах, слід струсити, покрутити або перевернути, щоб забезпечити контакт поживного середовища з усіма внутрішніми поверхнями контейнера. Слід провести інкубацію та оцінювання всіх цілих одиниць, наповнених протягом моделювання процесу в асептичних умовах, у тому числі тих, що мають косметичні дефекти або тих, що пройшли неруйнівний контроль в процесі виробництва. Якщо під час моделювання процесу одиниці вилучають і не піддають інкубації, таке видалення допустиме тільки якщо їх кількість є порівнюваною з кількістю одиниць, що вилучають під час рутинного наповнення, а обставини їх вилучення є тими самими, що чітко визначені у стандартних робочих методиках (SOPs/CPM) щодо технологічного процесу (тобто, тип втручання; розташування на лінії; конкретна кількість вилучених одиниць). У жодному разі під час наповнення поживними середовищами не допускається вилучати більшу кількість одиниць продукції, ніж їх було б видалено під час циклу виробництва. Прикладом можуть бути одиниці, що підлягають вилученню під час рутинного технологічного процесу після налаштування або після втручання певного типу. Щоб отримати повну інформацію

про процес і провести оцінювання ризиків контамінації під час налаштування або обов'язкового очищення лінії в асептичних умовах, такі одиниці переважно інкубують окремо і не обов'язково долучають результати при оцінюванні стосовно критеріїв прийнятності для моделювання процесу в асептичних умовах.

9.42 Якщо до процесів залучені матеріали, що контактують з поверхнями, які, в свою чергу, контактують з продукцією, але потім такі матеріали видаляють (наприклад, продукт, що було використано для промивання), видалені матеріали також слід моделювати за допомогою поживних середовищ і інкубувати в рамках моделювання процесу в асептичних умовах, якщо тільки не може бути чітко доведено, що процес видалення відходів не впливатиме на стерильність продукції.

9.43 Заповнені під час моделювання процесу в асептичних умовах одиниці слід інкубувати у прозорих контейнерах, щоб забезпечити візуальне виявлення росту мікроорганізмів. Якщо контейнери для препарату не є прозорими (наприклад, бурштинове скло, непрозорий пластик), можна замінити його прозорими контейнерами ідентичної конфігурації, щоб полегшити виявлення контамінації. Якщо неможливо замінити на прозорі контейнери ідентичної конфігурації, слід розробити відповідний метод виявлення росту мікроорганізмів та провести його валідацію. Виділені із контамінованих упаковок мікроорганізми слід ідентифікувати до рівня виду, якщо це практично можливо, щоб сприяти визначенню ймовірного джерела контамінації.

9.44 Заповнені під час моделювання процесу в асептичних умовах одиниці слід інкубувати без зайвих затримок, щоб досягти найефективнішого можливого виявлення потенційної контамінації. Для забезпечення належного рівня чутливості виявлення мікробної контамінації слід науково обґрунтувати вибір умов і тривалості інкубації і провести їх валідацію.

9.45 Після завершення інкубації:

i. Заповнені під час моделювання процесу в асептичних умовах одиниці повинен перевіряти персонал, який пройшов відповідну підготовку і має кваліфікацію для виявлення мікробної контамінації. Контроль слід здійснювати в умовах, що полегшують виявлення будь-якої мікробної контамінації.

ii. Зразки заповнених одиниць слід піддавати позитивному контролю шляхом інокуляції відповідними стандартними штамами мікроорганізмів і репрезентативними мікроорганізмами, виділеними на дільниці.

9.46 Слід прагнути до нульового росту. Наявність будь-якої контамінованої одиниці свідчить, що моделювання процесу в асептичних умовах не було успішним, і що слід вжити наступних заходів:

i. Розслідування для визначення найбільш ймовірної першопричини (першопричин).

ii. Визначення та впровадження відповідних коригувальних заходів.

iii. Проведення достатньої кількості успішних, послідовних повторних циклів моделювання процесу в асептичних умовах (як правило, не менше трьох), щоб довести, що процес повернули до контрольованого стану.

iv. Оперативний огляд усіх відповідних протоколів, що стосуються виробництва в асептичних умовах, з моменту проведення останнього успішного моделювання процесу в асептичних умовах.

a) Результати огляду мають містити оцінювання ризику потенційних порушень стерильності в серіях, виготовлених після останнього успішного моделювання процесу в асептичних умовах.

b) В сферу розслідування слід включити всі інші серії, щодо яких не було видано дозволу на випуск. При прийнятті будь-якого рішення щодо дозволу на їх випуск слід враховувати результати розслідування.

v. Усю продукцію, виготовлену на лінії після невдалого моделювання процесу, слід помістити у карантин до успішного вирішення проблеми, пов'язаної із негативним результатом моделювання процесу.

vi. Якщо при розслідуванні першопричини встановлено, що негативний результат був обумовлений діями оператора, необхідно вжити заходів щодо обмеження діяльності цього оператора до моменту його повторної підготовки та кваліфікації.

vii. Відновлення виробництва допускається тільки після завершення успішної повторної валідації.

9.47 Всі цикли моделювання процесу в асептичних умовах слід повністю задокументувати із доданням результатів звірки кількості оброблених одиниць (наприклад, заповнених, інкубованих і неінкубованих одиниць). У документації має бути наведено обґрунтування кількості заповнених та неінкубованих одиниць. Слід запротоколювати всі втручання, виконані під час моделювання процесу в асептичних умовах, із зазначенням часу початку і закінчення кожного втручання та залученої особи. У протоколі серії, виготовленої під час моделювання процесу в асептичних умовах, слід зареєструвати всі дані мікробіологічного моніторингу, а також результати інших випробувань.

9.48 Цикл моделювання процесу в асептичних умовах може бути перерваний тільки за таких обставин, за яких у письмових методиках міститься вимога таких самих дій у разі комерційних серій. У таких випадках необхідно задокументувати розслідування.

9.49 Слід повторно провести первинну валідацію процесу в асептичних умовах, якщо:

i. Конкретний процес в асептичних умовах не здійснювали протягом тривалого періоду.

ii. Стосовно процесу, обладнання, процедур або навколишнього середовища відбулися зміни, що потенційно можуть вплинути на процес в асептичних умовах, або впроваджено нові контейнери для препарату або нові комбінації контейнер/закупорювальний засіб.



## 10. Контроль якості (QC)

10.1 Має бути в наявності персонал з відповідною підготовкою і досвідом роботи в галузі мікробіології, забезпечення стерильності, а також знанням процесів для супроводу планування виробничої діяльності, режиму моніторингу навколишнього середовища і будь-яких розслідувань для оцінювання впливу проблем, пов'язаних з мікробіологічними характеристиками, на безпеку стерильної продукції.

10.2 Специфікації на сировину, компоненти та препарати мають містити вимоги щодо допустимої кількості мікроорганізмів та механічних частинок, а також щодо допустимого вмісту ендотоксинів/пірогенів, якщо необхідність цього обумовлена результатами моніторингу та/або стратегією контролю контамінації.

10.3 Для кожної серії як препарату, наповнення для якого здійснюють в асептичних умовах, так і препарату, що піддають кінцевій стерилізації, слід проводити визначення кількості мікроорганізмів, а результати цього випробування слід брати до уваги у рамках остаточного оцінювання серії. Слід визначити допустимі межі для мікробного навантаження безпосередньо перед кінцевим фільтром стерилізаційного класу або перед кінцевою стерилізацією, які мають узгоджуватись з ефективністю використовуваного способу. Проби слід відбирати таким чином, щоб вони були репрезентативними для сценарію «найгірший випадок» (наприклад, наприкінці часу витримування). Якщо для препаратів, що піддають кінцевій стерилізації, задано параметри надмірної стерилізації, мікробне навантаження слід контролювати через відповідні заплановані відрізки часу.

10.4 У разі препаратів, для яких дозволений випуск за параметрами, слід розробити допоміжну програму перед-стерилізаційного моніторингу мікробного навантаження у розфасованому препараті перед початком циклу стерилізації, а визначення кількості мікроорганізмів слід здійснювати для кожної серії. Місця відбору проб наповнених одиниць перед стерилізацією слід визначати на підставі сценарію «найгірший випадок»; такі одиниці мають бути репрезентативними для серії. Будь-які мікроорганізми, виявлені під час випробування щодо мікробного навантаження, слід ідентифікувати та з'ясувати їх вплив на ефективність процесу стерилізації. За необхідності слід контролювати вміст ендотоксину/пірогену.

10.5 Випробування на стерильність, що здійснюють для готової продукції, слід розглядати лише як останнє в серії критичних заходів контролю, за допомогою яких гарантують стерильність. Воно не може бути використано для гарантування стерильності продукції, для якої не були дотримані вимоги щодо параметрів дизайну, процедур або валідації. Необхідно провести валідацію випробування для конкретної продукції.

10.6 Випробування на стерильність слід здійснювати в асептичних умовах. Проби, відібрані для випробування на стерильність, мають бути репрезентативними для всієї серії, але, мають включати, у тому числі, проби,

відібрані з тих частин серії, для яких передбачається найбільший ризик контамінації, наприклад:

i. У разі препаратів, наповнення яких здійснювали в асептичних умовах, проби мають включати контейнери, заповнені на початку і наприкінці виготовлення серії. З урахуванням ризику слід розглянути додаткові проби, наприклад, відібрані після критичних втручань.

ii. У разі препаратів, які піддають термічній стерилізації в остаточних контейнерах, відібрані проби мають бути репрезентативними з урахуванням місць відбору, що представляють умови «найгірший випадок» (наприклад, частина кожного завантаження, що є потенційно найхолоднішою, або що нагрівається найповільніше).

iii. У разі препаратів, що були ліофілізовані, проби слід відбирати з різних завантажень для ліофілізації.

**Примітка.** Якщо у ході виробничого процесу серію поділяють на підсерії (наприклад, у разі препаратів, що піддають кінцевій стерилізації), проби для випробування на стерильність слід відбирати з кожної підсерії і проводити випробування на стерильність для кожної підсерії. Слід також розглянути можливість проведення окремих випробувань стосовно й інших показників якості готового препарату.

10.7 Для деяких препаратів може бути неможливим отримати результат випробування на стерильність перед видачею дозволу на випуск, оскільки термін зберігання препарату є занадто коротким, щоб можна було завершити випробування на стерильність. У таких випадках слід оцінити і задокументувати додаткові аспекти планування процесу і додаткові заходи моніторингу та/або альтернативні методи випробування, необхідні для зниження ідентифікованих ризиків.

10.8 Будь-який процес (наприклад, обробка парами водню пероксиду, ультрафіолетове опромінення), використовуваний перед проведенням випробування для знезараження зовнішніх поверхонь проб, призначених для тесту на стерильність, не має чинити негативного впливу на чутливість методу випробування або достовірність результату для проби.

10.9 Поживні середовища, використовувані для випробування продукції, перед застосуванням слід піддати контролю якості згідно з вимогами *Державної фармакопеї України (ДФУ) або іншої відповідної фармакопеї*. Поживні середовища, використовувані для моніторингу навколишнього середовища та при моделюванні процесу в асептичних умовах, перед використанням слід проконтролювати щодо ростових властивостей з використанням науково обґрунтованої та визначеної групи референтних мікроорганізмів, а також відповідних репрезентативних мікроорганізмів, виділених на ділянці. Випробування якості поживних середовищ, як правило, має здійснювати кінцевий користувач. Можливість покладатися на результати аутсорсингових випробувань або випробувань з боку постачальника поживних середовищ, має бути обґрунтованою; в такому випадку слід приділити особливу увагу умовам транспортування та відвантаження.

10.10 В рамках сертифікації/видачі дозволу на випуск серії продукції слід розглядати дані моніторингу навколишнього середовища та дані щодо

тенденцій, отримані для класифікованих зон. Має бути в наявності письмова методика, де описано дії, які необхідно здійснити, якщо дані моніторингу навколишнього середовища є поза лінією тренду або поза встановленими межами. У разі препаратів з коротким терміном зберігання дані про стан навколишнього середовища під час виробництва можуть бути недоступними; у таких випадках підтвердження відповідності має включати аналіз останніх доступних даних. Виробники таких препаратів мають розглянути можливість використання експрес/альтернативних методів.

10.11 Якщо для загальних виробничих цілей використовують експрес-методи та автоматизовані методи мікробіологічного контролю, ці методи мають бути валідованими для відповідного(их) препарату(ів) або процесу(ів).

**ДОДАТОК НА  
(довідковий)  
БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Європейської Комісії C(2022) 5938 final The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. – European Commission, Brussels, 22.8.2022, C(2022) 5938 final. – 58 p.

2. Настанова 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика // Стандартизація фармацевтичної продукції. Том 3. – Київ, МОЗ України, Вид-во «МОРІОН», 2021. – С. 37–332.

3. ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів

4. ДСТУ 1.5:2015 Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів

5. СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення

**ДОДАТОК НБ**  
**(довідковий)**  
**ПЕРЕЛІК ТА ПОЯСНЕННЯ**  
**РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ**

До цієї настанови було внесено окремі редакційні зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами, сферою застосування цієї настанови та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені вертикальною рисою на березі сторінки, а у разі зміни або доповнення одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

**Редакційні зміни та доповнення.** Титульний аркуш цієї настанови МОЗ відрізняється від титульного аркушу документа Європейської Комісії C(2022) 5938 final [1].

Порівняно з документом Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» введено інше позначення розробленої настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023, а цю настанову названо «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів». В назві додатково введено груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова. У назві цієї настанови виключено зазначення правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі, та тому 4 цих правил.

**Пояснення.** Титульний аркуш цієї настанови оформлено за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [3].

Позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5]. Груповий складник «Лікарські засоби» додатково введено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4]. Зазначення правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі, та тому 4 цих правил виключено з назви цієї настанови, згідно з законодавством України.

**Доповнення.** До цієї настанови додатково введені такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначення та скорочення», національний додаток НА «Бібліографія» і національний додаток НБ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

**Пояснення.** Зазначені структурні елементи цієї настанови введені та оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [3]. Структурні елементи «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначення та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [4]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів відповідно до документа Європейської Комісії C(2022) 5938 final [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів.

**Доповнення.** У цій настанові додатково введено розділ «Сфера застосування», де наведено узагальнені дані про положення цієї настанови, сферу її застосування та суб'єктів господарювання, які мають її застосовувати в певних видах своєї діяльності.

**Пояснення.** Розділ «Сфера застосування» введено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4]. Щоб уникнути плутанини, розділ 1, який в документі Європейської Комісії [1] називається «Score» («Сфера застосування»), в цій настанові названо «*Пояснення щодо сфери застосування*».

**Редакційні зміни.** У цій настанові додатково введено розділ «Нормативні посилання», який відсутній в документі Європейської Комісії [1].

У розділі «Нормативні посилання» наведено бібліографічний опис наведених в документі Європейської Комісії [1] та в цій настанові нормативних документів та нормативно-правових актів, що стосуються лікарських засобів для людини. В розділі «Нормативні посилання» в національних поясненнях додатково наведено переклад назв міжнародних нормативних документів та нормативно-правових актів українською мовою. Бібліографічний опис нормативних документів та нормативно-правових актів, що стосуються лікарських засобів для застосування у ветеринарії, не наводили. У розділі «Нормативні посилання» додатково наведено позначення та назви нормативних документів МОЗ, що не зазначені в документі Європейської Комісії [1].

**Пояснення.** Розділ «Нормативні посилання» введено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

Переклад назв міжнародних нормативних документів та нормативно-правових актів українською мовою в національних поясненнях наведено за правилами національної стандартизації [3, 4].

Бібліографічний опис нормативних документів та нормативно-правових актів, що стосуються лікарських засобів для застосування у ветеринарії, не наводили, оскільки ця настанова застосовується до належної виробничої практики стерильних лікарських засобів для людини.

До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назви нормативних документів МОЗ, гармонізованих із відповідними міжнародними НД, на які є посилання в тексті документа Європейської Комісії [1], з яким гармонізовано цю настанову. В тексті цієї настанови на них зроблено посилання поряд з посиланнями на міжнародні НД. Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах «Національний вступ» та «Терміни та визначення понять» додатково наведено в додатку НА «Бібліографія».

**Редакційні зміни та доповнення.** Розділ 11 «Glossary» документа Європейської Комісії C(2022) 5938 final [1] замінено на розділ «Терміни та визначення понять», в якому терміни наведені в тій самій послідовності як і в розділі 11 «Glossary». В розділі «Терміни та визначення понять» додатково зазначено: «Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1]».

**Пояснення.** Зазначені редакційні зміни та доповнення зроблено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

**Редакційні зміни.** У визначенні терміна «пацієнт», що входить до розділу «Терміни та визначення понять» виключено слова «або тварина».

**Пояснення.** Зазначену редакційну зміну внесено, оскільки ця настанова розповсюджується на стерильні лікарські засоби для людини.

**Доповнення.** До цієї настанови додатково введено розділ «Позначення та скорочення», де наведено акроніми (скорочення), а також їх визначення. В національному поясненні зазначено: «У цьому розділі наведені всі скорочення, що використані в документі Європейської Комісії C(2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» [1], а також інші скорочення використані у цій настанові».

**Пояснення.** Розділ введено за правилами національної стандартизації [3, 4], оскільки він полегшує роботу з цією настановою. Усі скорочення та їх визначення, наведені в документі Європейської Комісії, можуть полегшити порівняння його тексту з текстом цієї настанови, при необхідності.

**Редакційні зміни.** В розділі 1 і далі за текстом слова «this Annex» («цей Додаток») і «this document» («цей документ») замінено на слова «ця настанова».

**Пояснення.** Зазначені редакційні зміни зроблені, оскільки додаток 1 Настанови з GMP розроблено у вигляді настанови – окремого нормативного документа, як і документ Європейської Комісії C(2022) 5938 final [1].

**Редакційні зміни.** Якщо в документі Європейської Комісії C(2022) 5938 final [1] по тексту використовували акронім окремо від терміна, то в цій

настанові замість акроніму указували термін, якщо це було прийнятним. Наприклад, в тексті документа Європейської Комісії зазначено «QRM», а в тексті цієї настанови цей акронім замінено на відповідний термін «управління ризиками для якості».

**Пояснення.** Зазначені редакційні зміни внесено, щоб полегшити роботу з цією настановою.

**Редакційні зміни.** В п. 2.1(i) замість посилання на «Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines» наведено посилання на *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (далі – Настанова з GMP)*.

**Пояснення.** Посилання на *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020* обумовлено тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020* стосовно належної виробничої практики лікарських засобів для людини гармонізовано з документом «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use».

**Редакційні зміни.** В п. 3.1 документа Європейської Комісії частина I *Настанови з GMP* помилково названа «Basic Requirements for Medicinal Products» («Основні вимоги до лікарських засобів»). Замість цього наведено правильну назву частини 1 «Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів».

**Пояснення.** Редакційну зміну внесено, щоб виправити помилку.

**Доповнення.** У пп. 4.24 і 4.25 додатково наведено назву додатка 15 «Кваліфікація та валідація», а також додатково зазначено, що це додаток *Настанови з GMP*.

**Пояснення.** Доповнення внесено для однозначного розуміння щодо посилання на додаток 15.

**Доповнення.** В п. 4.25 при посиланні на стандарти ISO серії 14644 додатково наведено посилання на *ідентичні стандарти ДСТУ ISO серії 14644*.

**Пояснення.** Застосування ідентичних стандартів ДСТУ ISO серії 14644 є еквівалентним застосуванню відповідних стандартів ISO серії 14644.

**Доповнення.** У пп. 6.7, 6.17, 6.18, 9.36 і 10.9 при посиланні на відповідну фармакопею додатково зроблено посилання на *Державну фармакопею України (ДФУ)*.

**Пояснення.** Додаткове посилання на ДФУ обумовлено тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а монографії ДФУ гармонізовано з відповідними монографіями Європейської фармакопеї.



**Редакційні зміни.** В п. 8.1 вилучено речення: «Конкретні рекомендації щодо кінцевої стерилізації ветеринарних лікарських засобів можна знайти в додатку 4 до Настанови з GMP».

**Пояснення.** Зазначена редакційна зміна зроблена тому, що в цій настанові установлені положення належної виробничої практики стерильних лікарських засобів для людини.

**Доповнення.** У п. 8.54 додатково наведено назву додатка 17 «Випуск з випробуваннями в режимі реального часу та випуск за параметрами», а також додатково зазначено, що це додаток Настанови з GMP.

**Пояснення.** Доповнення внесено для однозначного розуміння щодо посилання на додаток 17.

**Доповнення.** У п. 8.71 додатково наведено назву додатка 12 «Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів», а також додатково зазначено, що це додаток Настанови з GMP.

**Пояснення.** Доповнення внесено для однозначного розуміння щодо посилання на додаток 12.

**Редакційні зміни.** У п. 8.79 замість слів «marketing authorization» («торгова ліцензія») зазначено «реєстраційне досьє».

**Пояснення.** Редакційну зміну зроблено відповідно до законодавства України.

**Доповнення.** В кінці настанови додатково наведено ключові слова.

**Пояснення.** Ключові слова наведено згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4]. Зазначені ключові слова відповідають тексту цієї настанови.

---

**Ключові слова:** контроль якості, лікарський засіб, належна виробнича практика (GMP), обладнання, персонал, приміщення, стерилізація, стерильна продукція, фармацевтична система якості, чиста зона