

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 661.12:658.562:615.072:615.456

Подпруджников Ю. В.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Обзор и анализ новых перспективных требований GMP к производству стерильных лекарственных средств

Регуляторные требования в сфере промышленного производства постоянно повышаются, что находит свое отражение в правилах надлежащей производственной практики. В обзоре дана характеристика и проведен анализ проекта новой редакции Приложения 1 GMP по производству стерильных лекарственных средств, который был опубликован в декабре 2017 г. на веб-сайтах Еврокомиссии и PIC/S. Хотя рассматриваемый в статье документ еще будет доработан с учетом множества полученных замечаний и комментариев и в него могут быть внесены существенные изменения, данный обзор может дать общее представление о новых требованиях GMP для стерильных лекарственных средств. Отмечено, что новая редакция Приложения содержит массу нововведений, направленных на защиту пациента на основе управления рисками для качества. Приложение содержит ряд новых разделов, подразделов и углубленных технических требований. Принципиально новым требованием является то, что от производителя требуется разработка и внедрение стратегии ограничения контаминации для оценки эффективности всех используемых мер контроля и мониторинга. В публикации делается анализ наиболее важных и сложных для внедрения нововведений, с помощью смежных источников дается подробная характеристика и проводится критический анализ предполагаемых изменений в нормативной базе. Представлен ряд рекомендаций в отношении приоритетов и точек приложения усилий по внедрению рассмотренных изменений. Проведенный анализ поможет фармпроизводителям лучше подготовиться к введению новых перспективных регуляторных требований к производству стерильных лекарственных средств, чтобы обеспечить дальнейшее соответствие предприятий требованиям GMP.

Ключевые слова: надлежащая производственная практика, изменения в требованиях, производство стерильных лекарственных средств, стратегия ограничения контаминации.

UDC 661.12:658.562:615.072:615.456

Summary

Pidpruzhnykov Yu. V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

A review and analysis of new prospective GMP requirements for the manufacture of sterile medicinal products

Regulatory requirements are steadily increasing in the medicine manufacture sphere, which is reflected in the good manufacturing practice rules. The review is devoted to the characterization and analysis of the draft of the new edition of GMP Annex 1 for the manufacturing of sterile medicines. The Draft was published on the websites of the European Commission and PIC/S in December 2017. Although the document discussed in the article is still to be finalized taking into account a lot of received comments and significant changes can be made to it, this review can show a general trend in the new GMP regulatory requirements for sterile medicine production. It is noted that the new edition of the Annex contains a lot of innovations aimed at protecting patient health by quality risk management methodology. The Annex includes many new sections, subsections and a lot of enhanced technical requirements. A fundamentally new requirement is that the manufacturer is required to develop and implement a contamination control strategy to assess the effectiveness of all control and monitoring measures used. The most important and challenging for implementation innovations introduced in the draft are analyzed in the article; a detailed description and a critical analysis of the proposed regulatory changes are carried out with the help of related sources. A number of recommendations regarding the priorities and actions necessary for the implementation of the changes are presented. The analysis will help pharmaceutical manufacturers to better prepare for the introduction of new regulatory requirements for the manufacture of sterile medicines to ensure further compliance of enterprises with GMP requirements.

Keywords: Good Manufacturing Practice, requirement changes, manufacture of sterile medicinal products, contamination control strategy.

УДК 661.12:658.562:615.072:615.456

Резюме

Підпруджников Ю. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Огляд й аналіз нових перспективних вимог GMP до виробництва стерильних лікарських засобів

Регуляторні вимоги у сфері промислового виробництва постійно підвищуються, що знаходить своє відображення в правилах належної виробничої практики. В огляді дано характеристику і проведено аналіз проекту нової редакції Додатка 1 GMP з виробництва стерильних лікарських засобів, який був опублікований у грудні 2017 р. на вебсайтах Єврокомісії та PIC/S. Хоча розглянутий у статті документ ще буде доопрацьовано з урахуванням безлічі отриманих зауважень і коментарів і до нього можуть бути внесені істотні зміни, цей огляд може дати загальне уявлення про нові вимоги GMP для стерильних лікарських засобів. Зазначено, що нова редакція Додатка містить чимало нововведень, спрямованих на захист пацієнта на основі управління ризиками для якості. Додаток містить ряд нових розділів, підрозділів і поглиблених технічних вимог. Принципово новою вимогою є те, що від виробника потрібна розробка і впровадження стратегії обмеження контамінації для оцінювання ефективності всіх використовуваних заходів контролю і моніторингу. У публікації робиться аналіз найбільш важливих і складних для впровадження нововведень, за допомогою суміжних джерел подається детальна характеристика й проводиться критичний аналіз передбачуваних змін у нормативній базі. Представлено ряд рекомендацій щодо пріоритетів і точок докладання зусиль із впровадження розглянутих змін. Проведений аналіз до-

поможе фармвиробникам краще підготуватися до введення нових перспективних регуляторних вимог до виробництва стерильних лікарських засобів, щоб забезпечити подальшу відповідність підприємств вимогам GMP.

Ключові слова: належна виробнича практика, зміни у вимогах, виробництво стерильних лікарських засобів, стратегія обмеження контамінації.

Введение

Вопросы глобальной гармонизации нормативных требований к производству лекарственных средств (ЛС) являются чрезвычайно актуальными. При том что существуют определенные различия в требованиях руководств по GMP ЕС, ВОЗ, PIC/S и др., тенденция к сближению современных нормативных требований к производству ЛС является очевидной. Основой для гармонизации этих требований является Руководство по надлежащей производственной практике (GMP) ЕС [1] и отвечающее ему Руководство GMP Организации по сотрудничеству фармацевтических инспекций (PIC/S) [2].

В последнее время происходят принципиальные изменения как в Европейских GMP, так и в иных версиях этого Руководства. При этом изменения в GMP ЕС вносятся практически ежегодно. Вносимые изменения касаются как глав в частях I и II GMP, так и приложений. Зачастую изменяется содержание и количество частей GMP и приложений, их нумерация, структура самого документа и его содержание [3]. В последние годы количество изменений в GMP становится еще большим, причем эти изменения захватывают как структуру документа, так и его содержание, включая модификацию концептуальных основ GMP. Характеристика последних внесенных в GMP ЕС изменений была выполнена нами в публикации [4].

В контексте вносимых изменений показательным является проект новой редакции Приложения 1 Руководства по GMP (далее — Проект), который был опубликован для общественного обсуждения в конце 2017 г. Проект стал консолидированной наработкой трех наиболее авторитетных организаций, пропагандирующих и поддерживающих принципы строгой регуляторной системы в сфере обращения ЛС. В декабре 2017 г. Проект появился на официальных веб-сайтах Европейской Комиссии [5] и PIC/S [6], или содержал прямые ссылки на полнотекстовый документ, что было сделано на веб-сайте ВОЗ [7]. В настоящее время продолжается обобщение результатов общественного обсуждения Проекта в среде специалистов. По информации, включенной в пресс-релиз заседания Исполнительного комитета PIC/S, которое проводилось в апреле текущего года в Женеве, к Проекту поступило более 6300 предложений, замечаний и комментариев, которые требуют значительного времени на обработку.

Планируется в ближайшее обозримое время завершить обработку предложений и утвердить окончательную новую редакцию Приложения 1 Руководства по GMP. После введения в действие окончательной редакции этого документа новые требования станут обязательными в соответствующих регионах.

Отслеживать и анализировать изменения в требованиях GMP является крайне важным для фармацевтических производителей, особенно для тех из них, которые ориентированы на экспорт. Такие предприятия должны определить для себя наиболее важные предполагаемые изменения нормативных требований для того, чтобы надлежащим образом подготовиться и заранее внедрить новые требования, соответствие которым будет проверяться в ходе отечественных и зарубежных GMP-инспекций. Настоящая публикация посвящена обзору и анализу новых перспективных требований к стерильному производству, которые в настоящее время все еще имеют статус проекта. Особое внимание предполагается уделить наиболее сложным для внедрения новым требованиям, что делает рассмотрение данного вопроса еще более актуальным.

По нашим сведениям, до настоящего момента не было проведено достаточно полного и комплексного анализа указанного документа с акцентом на наиболее сложные для внедрения новые требования.

Результаты исследований и их обсуждение

Общие комментарии

Проект новой редакции Приложения 1 GMP, который определяет требования (на данный момент пока перспективные, но которые с большой вероятностью могут стать обязательными) к производству стерильных ЛС, содержит чрезвычайно важные отличия от действующих требований в сторону увеличения уровня этих требований. При этом изменения касаются не только объема документа, который по сравнению с действующей редакцией Приложения 1 увеличился более чем в три раза, но и внедрения в фармацевтическую систему качества концептуальных новаций, направленных на защиту пациента. Речь идет о внедрении в производство стерильных ЛС методологии управления рисками для качества (Quality Risk Management — QRM [8]). В Проекте детализируются техниче-

ские требования к стерильному производству, характеризуются инновационные оборудование и технологии, а также устанавливаются требования к ним.

Необходимость пересмотра была вызвана также тем, что требования к производству стерильных ЛС кардинально не пересматривались с 1971 г. — в Приложение 1 вносились лишь отдельные фрагментарные изменения. Пересмотр документа призван повысить ясность в требованиях, в т. ч. унифицировать интерпретацию тех или иных требований национальными GMP-инспекторатами. В Проект добавлены новые разделы «Область применения», «Инженерные системы», «Мониторинг окружающей среды и процессов», глоссарий; некоторые разделы подверглись дроблению для более подробного и логичного изложения требований (например, есть отдельные разделы «Помещение» и «Оборудование»). В раздел «Технологический процесс» добавлен подраздел «Специфические технологии», в котором излагаются основные требования к ним и т. д.

В итоге внесенных изменений структура новой редакции Приложения 1 (по разделам) выглядит следующим образом:

1. Область применения
2. Принципы
3. Фармацевтическая система качества
4. Персонал
5. Помещения
6. Оборудование
7. Инженерные системы
8. Технологический процесс и специфические технологии
9. Микробиологический мониторинг и мониторинг частиц в отношении внутрипроизводственной среды и процесса
10. Контроль качества
11. Глоссарий

Даже из структуры этого документа понятно, насколько комплексным является новый подход к стандартизации производства стерильных ЛС. Документ представляет собой фактически «уменьшенную копию» Руководства по GMP, внутри «основного» Руководства по GMP. В данной публикации будет охарактеризовано не общее содержание Проекта, а наиболее важные изменения, вошедшие в новую редакцию Проекта, что, по нашему мнению, является наиболее актуальным.

Область применения

В данном разделе отмечается, что Приложение применимо к широкому типу продукции: как к субстанциям, так и к готовым ЛС. Прило-

жение охватывает различные размеры серий и типы процессов (от полностью автоматизированных до ручных), включает различные виды первичной упаковки и разные технологии (биотехнология, классическая технология для малых молекул, закрытые системы).

Приложение предназначено для производства стерильных ЛС, но может использоваться и для нестерильных ЛС, для которых особенно важен контроль микробной нагрузки, частиц и пирогенов. К таким ЛС относятся наиболее «уязвимые» к указанным контаминантам лекарственные формы, такие как некоторые жидкости, кремы, мази, а также промежуточные биологические продукты.

Для них Приложение может применяться в части:

- стратегии ограничения контаминации;
- квалификации помещений;
- классификации помещений;
- мониторинга;
- требований к технологической одежде и др.

Принцип

В данном разделе основной упор делается на минимизацию рисков микробиологической, пирогенной контаминации и контаминации частицами. В этой связи упоминается деятельность по квалификации и валидации помещений, оборудования и процессов со ссылками на приложения 11 и 15 Руководства по GMP. В данном контексте особое внимание уделено персоналу, от которого во многом зависит эффективность предотвращения риска контаминации в стерильном производстве. Отмечается, что усилия компании должны быть сосредоточены на защите стерильной продукции от контаминации при ее производстве, упаковке и дистрибуции. Персонал должен обладать соответствующими знаниями о процессе, а также пройти соответствующий тренинг по вопросам инженерии и микробиологии.

Вся деятельность по производству ЛС должна строиться согласно принципам управления рисками (QRM). Управление рисками внедряется в производство стерильных ЛС как перспективные мероприятия для идентификации, научного обоснования и контроля потенциальных рисков для качества. Принципиально новым требованием является то, что от производителя требуется разработка и внедрение «contamination control strategy», т. е. **стратегии ограничения контаминации (CCS)**, для оценки эффективности всех используемых мер контроля и мониторинга. На наш взгляд, термин

«control» целесообразно переводить в контексте именно как «ограничение» по отношению к контаминации, а не как ее «контроль». Именно ограничение контаминации отражает суть данной стратегии, в то время как «контроль» означает пассивное наблюдение за контаминацией в целях надзора за нею. Эта стратегия документируется, с регулярной периодичностью пересматривается и обновляется при необходимости. Экстраполируя это требование на инспекторскую практику, можно предположить, что ожидания инспекторов будут материализованы в требовании продемонстрировать отчеты о пересмотре CCS. По нашему мнению, процедуры по разработке и внедрению такой стратегии и процедуры формирования отчетов по оценке эффективности данной стратегии фармпроизводителям целесообразно разрабатывать уже сейчас.

Поскольку разработка и внедрение CCS является принципиально новым требованием, затрагивающим концептуальные основы требований к стерильному производству, в документе приведен рекомендованный минимальный перечень вопросов, которые следует учитывать в этой стратегии:

- a) дизайн производственной площадки и процессов;
- b) помещения и оборудование;
- c) персонал;
- d) инженерные системы;
- e) контроль исходного сырья, контроль в процессе производства;
- f) контейнеры и система укупорки;
- g) утверждение поставщиков (ключевых материалов и услуг);
- h) аутсорсинговая деятельность (например, стерилизация);
- i) оценка риска процесса;
- j) валидация процесса;
- k) профилактическое обслуживание помещений и оборудования, поддержание их на уровне, не представляющем серьезного риска контаминации;
- l) очистка и дезинфекция;
- m) системы мониторинга — включая оценку возможности внедрения современных методов, которые оптимизируют выявление контаминации внутрипроизводственной среды;
- n) предотвращение: тренды, расследования, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA), определение первопричин отклонений и необходимость использования более надежных исследовательских инструментов;
- o) постоянное улучшение, которое базируется на указанных выше системах.

Фармацевтическая система качества

Совершенно очевидным является то, что фармацевтическая система качества (PQS), действующая в производстве стерильных ЛС, должна учитывать их специфику. Она, в частности, должна включать оценку рисков контаминации производимых ЛС. Следовательно, PQS при производстве стерильной продукции, в дополнение к требованиям главы 1 Руководства по GMP, должна гарантировать, что:

- a) имеется эффективная система QRM, встроенная в жизненный цикл продукции для минимизации микробной контаминации и гарантии стерильности продукции;
- b) производитель обладает достаточными знаниями и опытом в отношении производимой продукции и применяемых методов производства;
- c) анализ причин сбоев процедур, процессов или оборудования является ключевым фактором, внедрена система CAPA;
- d) оценка риска проводится для выявления, первичной оценки, устранения и контроля рисков загрязнения для установления требований к процессу и критериев приемлемости для всех элементов стерильного производственного процесса. Оценка риска должна регулярно подвергаться обзору как часть PQS в ходе контроля изменений и проведения обзора качества продукции (на этом мы акцентировали внимание выше, характеризуя ожидания инспекторов);
- e) финишные стадии и транспортировка стерильных ЛС не ставят под угрозу целостность контейнеров и не несут риска контаминации; условия хранения соответствуют регистрационному досье;
- f) уполномоченные лица, выпускающие продукцию в реализацию, обладают достаточными знаниями и опытом в производстве стерильных ЛС.

При расследовании несоответствий, таких как отрицательные испытания стерильности, результаты мониторинга окружающей среды или отклонения от установленных процедур, особый упор необходимо делать на потенциальное воздействие на стерильность. Следует оценивать не только конкретную серию, но и любую другую потенциально подверженную негативному воздействию серию. Причины включения или исключения серий из расследования следует обосновать.

Персонал

В рамках новой редакции Приложения 1 к персоналу, который непосредственно участвует в производстве стерильных ЛС, выдвигаются новые, более широкие требования. Персонал должен обладать знаниями и опытом не только в производстве и контроле качества стерильных ЛС, но и в области конкретных технологий, используемых в производственных процессах. В тренинг персонала включают темы по гигиене, правилам работы в чистых помещениях, ограничению контаминации, асептическим методам, основам микробиологии и возможным последствиям для безопасности пациента при потере стерильности продукции. Персонал, работающий в чистых помещениях (зонах) класса А/В, должен быть обучен асептическим методам и правилам одевания в технологическую одежду для асептических зон.

Максимально допустимое количество операторов в критических областях должно определяться на основе принципов QRM, задокументированных в ССС. Это количество операторов перепроверяется и подтверждается во время таких действий, как начальная квалификация персонала и симуляция асептического процесса (aseptic process simulation (APS), что ранее называлось фасовкой питательных сред, media fill test (MFT)), с тем чтобы не нарушать гарантии стерильности.

В рассматриваемом разделе вводится требование о периодической (ежегодной) оценке персонала, работающего в стерильном производстве. Для этого вводится термин «квалификация персонала», что в существующей терминологии более привычно называется термином «аттестация». Отмечается, что для персонала, задействованного в асептических процессах, ожидается ежегодная переоценка (аттестация) правильности переодевания, что включает как визуальную, так и микробиологическую оценку (например, отбор проб с рук и груди работника). В класс А/В асептического производства допускается только обученный персонал, прошедший аттестацию (оценку техники переодевания) и участвовавший в успешном APS. Необходимо проводить микробиологический мониторинг персонала в классе А/В, чтобы оценить его асептическое поведение. Этот мониторинг должен проводиться сразу после завершения критического вмешательства и при каждом выходе из чистого помещения. Отметим, что данное требование является более жестким, чем проведение микробиологического мониторинга персонала до или в процессе производства. Должна существовать процедура «дисквали-

фикации» (т. е. лишение права) персонала для входа в чистые помещения на основе текущего наблюдения и/или выявления неблагоприятной тенденции в результатах мониторинга данного работника.

Доступ внешнего персонала (например, персонала контрактных фирм по техобслуживанию зданий или оборудования) в помещения (зоны) класса А/В должен осуществляться в исключительных случаях, следует иметь для этого письменные процедуры; оценка и регистрация таких «вмешательств» должна проводиться в рамках действующей PQS. Наручные часы, макияж, ювелирные изделия и другие личные вещи, такие как мобильные телефоны, должны быть запрещены во всех чистых помещениях.

В Приложении уделяется достаточное внимание технологической одежде. Для стерилизуемой одежды необходимы доказательства проведения стерилизации и целостности упаковки, в процессе подготовки обеспечивается стерилизация одежды и очков, а также их упаковка перед использованием. Многоцветная одежда должна меняться с частотой, основанной на проведении квалификации, или при выявлении дефектов. Значительным изменениям подверглись требования к комплекту технологической одежды в помещениях (зонах) класса чистоты А. Согласно перспективным требованиям здесь следует использовать стерильную маску для лица и стерильные очки **для покрытия всей кожи лица** и предотвращения распространения капель и частиц. Для персонала, работающего в помещениях (зонах) класса чистоты А/В, необходима стерильная одежда, включая маски и очки, которая меняется не реже одного раза в смену. Одежда упаковывается так, чтобы при переодевании контакт персонала с наружными поверхностями предметов одежды был сведен к минимуму.

В случае использования многоцветной одежды следует провести квалификацию ее подготовки. Возможно, здесь авторы имели в виду подтверждение количества допустимых циклов стирки/стерилизации. Для подготовки одежды, предназначенной для чистых помещений, желательна отдельная прачечная. После стирки, но до стерилизации (если таковая предусмотрена) одежда проверяется на целостность.

Движение в зоне, смежной с критической областью, должно быть ограничено, следует избегать препятствий на пути однонаправленного воздушного потока.

Помещения

В Проекте данный раздел значительно расширен по сравнению с предыдущей редакцией.

При формально тех же классах чистоты изменяются требования к проведению классификации чистых помещений, которая в современном представлении является частью процедуры квалификации чистых помещений. Вопросы мониторинга вынесены в отдельный раздел и будут обсуждены нами далее.

Для класса А сохраняется требование однонаправленного воздушного потока, который должен поддерживаться во всей зоне (что демонстрируется при валидации) со скоростью 0.36 – 0.54 м/с. Однако, в отличие от действующей редакции, в Проекте не указано, что измерение скорости проводится на уровне рабочей поверхности, напротив, отмечается, что точка измерения скорости воздуха должна быть обоснована в протоколе. При начальной квалификации и реквалификации скорость воздуха может быть измерена либо близко к поверхности финишного воздушного фильтра, либо на высоте рабочей поверхности. Отметим, что такая постановка вопроса сближает требования GMP с требованиями стандарта ISO 14644-3 [9]. Испытания визуализации воздушного потока вместе с измерением скорости должны демонстрировать защиту продукции и открытых компонентов с помощью однонаправленного потока воздуха на высоте рабочей поверхности.

Очень жесткое требование вводится для помещений класса чистоты В. Отмечается, что обычно только чистые помещения класса чистоты С должны быть связаны с зоной класса В в асептическом производстве. Вместе с тем перемещение материала из чистого (контролируемого, но не классифицированного (CNC)) помещения в класс С допускается (т. е. «пропуская» класс D). Однако такое перемещение должно основываться на принципах QRM, а очистка и дезинфекция должны быть соразмерны с риском контаминации. Помещения должны быть оснащены шлюзами для персонала и материальными шлюзами, перемещение материалов и персонала через один и тот же шлюз не допускается. Желательно обеспечить вход и выход персонала из чистых помещений отдельными путями. В шлюзах для персонала, ведущих в чистые помещения, ожидается «каскад», предусматривающий перемещение из класса D в С, а затем уже в класс В. Новым и очень жестким нормативным требованием является то, что для перемещения материалов передаточные окна **пассивного** типа запрещены. Теперь в стерильном производстве допускаются передаточные окна только активного типа с подачей отфильтрованного воздуха. Следует определить перечень предметов, которые могут передаваться в

асептическое ядро через материальные шлюзы или передаточные окна, и строго придерживаться этого перечня в ходе рутинного производства. Для воздушных шлюзов, ведущих в зоны А/В, должна быть обеспечена механическая блокировка дверей, запрещающая одновременное их открывание, в то время как для других классов чистоты допускается световая/звуковая блокировка.

Для заключительных стадий фильтрации воздуха, поступающего в чистые помещения стерильного производства, должны использоваться фильтры классов HEPA или ULPA. В зонах класса А/В нужно визуализировать воздушный поток, чтобы оценить, является ли он однонаправленным. Испытание проводят в динамических условиях, результаты снимают на камеру, что является одним из наиболее важных квалификационных тестов. Должна существовать система тревог при сбоях в подаче воздуха и снижении перепадов давления ниже установленных пределов. Датчики разности давлений устанавливаются между помещениями на основе принципов QRM. Наблюдение за деятельностью персонала желательно организовать извне чистых помещений.

Отдельный подраздел в разделе «Помещения» посвящен барьерным технологиям. Рассматриваются изоляторные системы, а также барьерные системы ограниченного доступа (Restricted Access Barrier System (RABS)), связанные с ними технологии и соответствующие требования к ним. При использовании RABS окружающая среда помещения должна соответствовать классу В (под RABS обеспечивается зона класса А). Для RABS открытого типа или когда двери могут быть очень редко открыты во время процесса, должны быть проведены испытания, чтобы продемонстрировать отсутствие попадания воздуха извне. При использовании изоляторов окружающая среда должна быть не менее класса D чистоты. Если выявляются дополнительные риски (например, при использовании изоляторов с отрицательным давлением), решение относительно класса окружающей среды должно быть задокументировано в оценке риска (ождается класс чистоты больший, чем D). Тест на целостность барьерной системы должен проводиться в начале и в конце производства каждой серии и после любого вмешательства, которое может повлиять на целостность системы. Процедуры деконтаминации изолятора или RABS должны проверяться и контролироваться в соответствии с определенными параметрами. Должны быть доступны доказательства того, что деконтаминирующий агент не влияет на

какой-либо процесс, выполняемый в изоляторе или RABS, например не оказывает неблагоприятного воздействия на продукт или на испытание стерильности.

Вопросам квалификации чистых помещений и соответствующих устройств посвящен отдельный подраздел раздела «Помещения».

Однозначным требованием остается то, что чистые помещения и соответствующее оборудование (чистые зоны) для производства продукции должны пройти квалификацию в соответствии с требуемыми характеристиками производственной среды. Однако методологический подход к проведению квалификации меняется. Согласно современной концепции первым и отдельным этапом квалификации чистых помещений и зон является их классификация. **Классификация, таким образом, является частью квалификации чистой зоны.** В основу этой классификации (т. е. отнесение к классу чистоты в рамках GMP, однозначно соответствующему определенному классу чистоты ISO) положено измерение концентрации аэрозольных частиц в воздухе. При этом установлено, что для целей классификации должны измеряться аэрозольные частицы только диаметром ≥ 0.5 мкм (Табл. 1).

Как видно из Табл. 1, нормы содержания аэрозольных частиц указанного размера ничем не отличаются от ныне действующих норм. Заметим, что несколько странным выглядит отказ в Проекте от измерения счетной концентрации аэрозольных частиц также диаметром ≥ 5 мкм при квалификации чистых помещений и зон. Как в нынешней редакции Приложения 1 GMP, так и в рассматриваемом Проекте содержится явная ссылка на стандарты ISO серии 14644. Вместе с тем версия ISO 14644-1 2015 года предполагает измерение аэрозольных частиц диаметром также ≥ 5 мкм в классах чистоты 7 и 8 [10], что охватывает, по сути, квалификацию помещений/зон классов чистоты B, C и D. Только для класса 5 в стандарте ISO 14644-1 (соответствует классу A в GMP) отсутствует требование к измерению частиц диаметром ≥ 5 мкм в функционирующем состоянии. Таким об-

разом, Проект имеет значительные технические отклонения от стандарта ISO 14644-1 при проведении классификации чистых помещений и зон на основе измерения счетной концентрации аэрозольных частиц. Однако этим различия в подходах перспективных требований GMP и действующих требований ISO не ограничиваются. В Проекте на производителя налагается требование установить пределы содержания аэрозольных частиц для класса D в «эксплуатируемом» состоянии. Эти пределы следует устанавливать на основе оценки риска и по историческим данным, где это применимо. Отметим, что установление подобных пределов для класса чистоты D в эксплуатируемом состоянии ранее отсутствовало в каких-либо нормативных требованиях. От себя добавим, что данное требование представляется мало реальным и еще менее целесообразным. Для первоначальной классификации минимальное количество точек отбора проб можно найти в ISO 14644-1 [10]. Однако для зон асептической обработки и непосредственно примыкающей зоны (класс A/B) обычно требуется большее количество образцов и объем выборки, чтобы включить все критические места. При проведении квалификации эксплуатации точки отбора должны основываться на документированной оценке риска, знании процесса и выполняемых операций.

Претерпело изменение понятие «оснащенное состояние» («at rest»), под которым теперь понимается отсутствие персонала и пребывание оборудования в статичном состоянии. Показатель «время восстановления» («clean up»), который ранее считался одним из ключевых, должен определяться во время начальной квалификации. При этом период времени восстановления в 15-20 мин, который ранее был руководящим нормативом, в Проекте не нормируется. Для достижения соответствия чистых зон установленным требованиям «в эксплуатации» эти зоны должны быть спроектированы таким образом, чтобы достичь определенных уровней чистоты воздуха в оснащенном состоянии. Очень важным является однозначное

Таблица 1

Максимально допустимое количество аэрозольных частиц размером ≥ 0.5 мкм при классификации (количество частиц в 1 м^3 , не более)

Класс чистоты GMP	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние	Классификация ISO: оснащенное/эксплуатируемое
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	не определено	8

требование о сроках реквалификации чистых помещений и зон. Реквалификация чистых помещений/зон должна осуществляться: для классов чистоты А и В — не реже 1 раза в 6 мес., для классов С и D — не реже 1 раза в год.

В отношении нормирования содержания микроорганизмов в чистых помещениях никаких изменений не предполагается, кроме не самого удачного с нашей точки зрения представления данных в соответствующей таблице, включенной в Проект. Вопросы предотвращения контаминации являются ключевыми во всем Проекте, поэтому вопросам дезобработки здесь также уделено большое внимание. На предприятии должна быть письменная программа по дезинфекции. Все соответствующие процедуры должны предусматривать сначала проведение очистки, а затем уже — дезинфекции. По-прежнему следует чередовать дезсредства, но среди них необходимо также периодически использовать спороцидные агенты. Должно быть показано, что дезсредства эффективны в течение срока годности с учетом соответствующего времени контакта и способа их использования. Программы очистки должны быть эффективны в отношении удаления дезинфицирующих остатков. Отмечается, что при необходимости фумигация труднодоступных зон должна быть проведена парами перекиси водорода. От производителя требуется показать, что дезинфицирующие средства эффективны при их использовании в конкретных помещениях, оборудовании и процессах.

Оборудование

Производителю ЛС следует иметь описание и актуальные схемы технологического оборудования. Требования к мониторингу оборудования должны определяться во время его квалификации. Важным новым требованием является то, что сообщения тревоги при проведении процесса должны подвергаться обзору и оцениваться как тренды.

Процедуры очистки оборудования должны быть провалидированы, чтобы продемонстрировать, что:

- удаляются любые остатки, которые могут создавать барьер между стерилизующим агентом и поверхностями оборудования;
- предотвращено химическое загрязнение продукта и контаминация частицами во время процесса и перед дезинфекцией.

В Проекте подчеркивается, что все критические поверхности оборудования, которые контактируют со стерильными материалами, должны быть стерильными. Все оборудование

(такое как стерилизаторы, системы воздухоподготовки HVAC, системы водоподготовки PW и WFI и др.) должно подвергаться квалификации, мониторингу и профилактическому обслуживанию. Современные требования к проведению квалификации оборудования распространяются также на квалификацию счетчиков аэрозольных частиц (включая длину трубок для отбора проб). Отметим, что новая версия стандарта ISO 14644-1 [10] ссылается на стандарт ISO 21501-4 [11], который является общепринятым и используется для определения периодичности и метода калибровки оптических счетчиков частиц. Важным нюансом по отношению к обслуживанию оборудования является то, что при внеплановом техобслуживании оборудования, имеющего решающее значение для стерильности продукта, необходимо провести и задокументировать оценку потенциального воздействия такого техобслуживания на стерильность продукта.

Инженерные системы

Такой раздел был впервые введен в Приложение 1, что позволило систематизировать требования к инженерным системам обеспечения производства. Ранее в наработках ISPE [12] эти системы подразделялись по степени риска (т. е. по степени воздействия на продукцию) на системы прямого воздействия, косвенного или непрямого воздействия и системы без воздействия. В Проекте введены подобные принципы, при этом полагается, что больший риск для инженерных систем происходит в случаях:

- прямого контакта с продуктом (например, сжатые газы);
- контактирующих материалов, которые в конечном итоге станут частью продукта;
- поверхностей, контактирующих с продуктом;
- других случаях прямого воздействия.

Результаты измерения критических параметров для инженерных систем прямого воздействия должны подвергаться регулярному тренд-анализу.

В Проект введено формальное послабление в отношении получения воды для инъекций (WFI), которая должна быть произведена из воды очищенной (PW). Для этого теперь допускается не только метод дистилляции, как ранее, но и иные методы, что согласуется также с современными требованиями Европейской Фармакопеи [13]. Однако при получении WFI способами, отличными от дистилляции, следует использовать дополнительные методы после обратногоосмотической очистки, такие как элек-

тродеионизация, нанофильтрация и ультрафильтрация. Для предотвращения микробной адгезии поток воды должен быть турбулентным во всех точках циркуляционного контура. Это означает, что число Рейнольдса должно превышать критические значения при всех рабочих скоростях. Необходимо обеспечить уклоны в трубопроводах, а также проводить мониторинг и техобслуживание фильтров в системе. В отношении проверки стерильных дыхательных фильтров на сборниках WFI необходима проверка их целостности до и после использования. Отметим, что ранее это требование было включено в рекомендации ВОЗ [14]. Следует обеспечить плановую стерилизацию, дезинфекцию или регенерацию систем воды либо соответствующие действия при превышении пределов, установленных для параметров мониторинга. После дезинфекции химическими веществами должна быть проведена промывка системы с помощью валидированного метода, продолжение эксплуатации системы осуществляется исходя из результатов проведенного контроля. График отбора проб воды должен быть репрезентативным, необходимо обеспечить регулярный химический и микробиологический мониторинг с возможностью оценки трендов и выполнения CAPA при необходимости. В точке «наихудшего случая» (обычно это точка возврата циркуляционного контура в накопительную емкость) обеспечивается ежедневный отбор воды при ее использовании в процессе. Достаточно сложным для выполнения является новое требование постоянного (т. е. онлайн) мониторинга систем WFI в отношении электропроводности и общего органического углерода (ТОС). Если мониторинг электропроводности не вызывает затруднений, то необходимость онлайн-мониторинга параметра ТОС требует закупки и установки в линии дорогостоящего измерительного оборудования. Отмечается, что в качестве питающей воды для генератора чистого пара должна использоваться вода очищенная с низким содержанием эндотоксинов (т. е. производителю в такой воде нужно будет определять эндотоксины, введя этот параметр в соответствующую спецификацию). К параметрам мониторинга чистого пара в рамках современных требований отнесены: неконденсируемые газы, сухость пара, перегретый пар и качество конденсата пара. Отметим, что измерение данных параметров ранее производилось лишь при квалификации или реквалификации системы.

Сжатые газы, используемые в стерильном производстве, должны фильтроваться через

стерилизующий фильтр (0.22 мкм) в месте использования. Если они используются для асептического производства, необходимо подтверждение целостности конечного фильтра для стерилизуемого газа. Такое подтверждение следует рассматривать как часть процесса выпуска серии (т. е. протокол испытания целостности фильтра должен быть частью досье на серию). В Проекте также упоминаются другие инженерные системы, например система вакуума, система охлаждения, которые, как правило, не являются критическими, тем не менее им нужно уделять внимание для предотвращения контаминации, возможной при поломках или неправильной эксплуатации данных систем.

Технологический процесс и специфические технологии

Как и в ныне действующей версии, в Проекте Приложения 1 стерильные ЛС (и соответствующие процессы их производства) подразделяются на асептические и стерилизуемые в конечной упаковке. Для второй категории процессов требования остаются примерно неизменными, добавлено лишь требование о том, что обработка балк-раствора препарата при таком типе производства должна включать стадию фильтрации для снижения уровня бионагрузки и частиц перед наполнением конечного продукта в контейнеры. Однако не указано, что данная фильтрация должна быть стерилизующей, т. е. выбор рейтинга используемого фильтра является ответственностью производителя ЛС.

Наиболее значительные изменения требований касаются асептического производства. Требуется, чтобы в рамках разработанной и внедренной стратегии предприятия по ограничению контаминации были определены критерии приемлемости, установлены требования к мониторингу и проведению обзора эффективности CCS. Методы и процедуры для контроля рисков должны быть описаны и реализованы. Остаточные риски должны быть оправданы. Согласно CCS должна быть предотвращена микробиологическая, пирогенная контаминация и контаминация частицами на всех этапах — от подготовки асептической производственной среды, через все стадии обработки, включая стадии до и после стерилизации фильтра, и до тех пор, пока продукт не будет укупорен в его конечном контейнере. По возможности следует использовать барьерные системы, такие как RABS, изоляторы или закрытые системы, чтобы уменьшить потребность во вмешательстве в среду класса А и минимизировать риск

загрязнения. Следует рассмотреть возможность автоматизации процессов для уменьшения риска контаминации ЛС.

В Проекте приведены примеры критических операций асептического производства, которые должны проводиться в помещении класса чистоты А, являющемся критической зоной обработки продукции:

- асептическая сборка оборудования для наполнения;
- асептические соединения;
- асептическое приготовление растворов и смешивание;
- пополнение запасов стерильного продукта, контейнеров и укупорочных средств;
- удаление и охлаждение предметов из тепловых стерилизаторов;
- временное местонахождение и транспортировка стерильных компонентов первичной упаковки;
- асептическое наполнение, герметизация, перенос открытых или частично закрытых флаконов;
- загрузка и выгрузка лиофилизатора.

Приведены также примеры менее критических операций, проводимых в классах чистоты В, С и D.

Важным новым требованием к асептическому производству является то, что асептические соединения (если они не обрабатываются steam-in-place) должны выполняться в зоне А в окружении класса В, моделирование этих операций следует проводить во время симуляции асептического процесса. Для частично укупоренных контейнеров необходимо использовать портативные системы передачи (например, передвижные ламинары), обеспечивающие класс чистоты А. Финишная стерилизующая фильтрация должна проводиться как можно ближе к месту наполнения по ходу асептических соединений, где это возможно.

В рамках новых требований к асептическому производству валидации подлежит максимальное время таких операций:

- время между очисткой оборудования, компонентов и контейнеров, их сушкой и стерилизацией;
- время хранения стерилизованного оборудования, компонентов и контейнеров до и во время наполнения/сборки;
- время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией;
- асептическая сборка;
- удержание стерильного продукта перед наполнением;

— наполнение;

— максимальное время экспозиции стерилизованных контейнеров и укупорочных материалов в критической зоне обработки (включая наполнение) до укупорки.

В данном разделе выделен отдельный подраздел «Финишные стадии стерильного производства», на характеристике которого нужно остановиться подробнее. В данном подразделе устанавливаются четкие требования в отношении проверки герметичности контейнеров, которые герметизируют не путем запайки (если путем запайки, то требование проверки герметичности всех 100 % контейнеров остается неизменным). Образцы контейнеров, которые герметизируют не с помощью запайки, следует проверять на предмет целостности с использованием валидированных методов и в соответствии с QRM, частота испытаний должна основываться на знаниях и опыте использования контейнеров и систем укупорки. Следует использовать статистически обоснованный план выборки. **Только визуальный осмотр не считается приемлемым методом проверки целостности.** Валидация метода обеспечения целостности контейнеров должна учитывать также любые требования к транспортировке или отгрузке.

Особое внимание обращается на герметизацию контейнеров в асептическом производстве. Во-первых, если обжим колпачков на флаконах является ручной операцией, она должна выполняться в условиях класса А с окружением класса В. Если операция обжима колпачков автоматизированная, то она должна выполняться в среде подаваемого воздуха класса А, но класс чистоты окружающего помещения не нормируется (напомним, что по действующей редакции в окружающем помещении требуется класс чистоты D). Очень важным, но далеко непростым с технической точки зрения требованием является то, что флаконы с отсутствующими или смещенными пробками должны быть отброшены до укупорки колпачками. **Для этого должны быть надлежаще валидированные автоматические методы определения высоты пробки.** Для определения приемлемого смещения пробки следует использовать исследования микробного проникновения (или альтернативные методы). Отмечается, что для обеспечения требуемых условий и минимизации прямых вмешательств человека в операцию укупорки могут быть полезны RABS и изоляторы.

Большое внимание уделяется визуальному контролю полностью укупоренной продукции, причем это касается не только растворов, но и

твердых стерильных ЛС. Производитель должен иметь систему классификации дефектов продукции. Для определения классификации дефектов и их критичности должны использоваться принципы QRM. Следует учитывать потенциальное воздействие дефекта на пациента (т. е. критичность дефекта) и путь введения ЛС. Производителю необходимо классифицировать различные типы дефектов и анализировать выпускаемые серии с использованием статистических методов на основе установленной классификации. Требуется организовать и поддерживать так называемую библиотеку дефектов, которая используется в тренинге операторов и контролеров. Контролеры, проводящие визуальный контроль ЛС, должны проходить тщательную квалификацию (аттестацию) не реже одного раза в год. Квалификация (аттестация) контролеров должна проводиться с использованием соответствующих наборов образцов (в т. ч. библиотеки дефектов) и с учетом сценариев наихудшего случая (например, время осмотра, скорость линии, если используется конвейер, размер образцов или усталость в конце смены). В аттестацию также включаются результаты проверки зрения контролеров. Скорость визуального контроля должна быть соответственно провалидирована. В случае использования автоматизированных методов контроля процесс должен быть проведен для обнаружения известных дефектов с чувствительностью, равной или лучшей, чем методы ручного контроля, а также для проверки эффективности оборудования перед запуском и через регулярные промежутки времени. Результаты контролей должны регистрироваться, а типы дефектов и их уровни должны подвергаться анализу трендов. Процент брака для различных типов дефектов следует подвергать тренд-анализу. Исследования следует проводить в зависимости от ситуации для устранения неблагоприятных тенденций или обнаружения новых типов дефектов.

Очень подробно в Проекте излагаются требования к стерилизации, чему посвящены подразделы «Стерилизация», «Стерилизация нагреванием», «Стерилизация влажным паром», «Сухожаровая стерилизация». Кроме этого, очень подробно разбирается стерилизация в асептических условиях, которая проводится путем стерилизующей фильтрации. Эти требования также сведены в соответствующий подраздел рассматриваемого раздела. В настоящей публикации мы остановимся на некоторых наиболее важных требованиях, которые вводятся впервые или которые излагаются

более объемно, чем в действующей редакции Приложения 1.

Прежде всего, очевидным является то, что процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и внутриваровской спецификации. Должны быть созданы механизмы для обнаружения цикла стерилизации, который не соответствует утвержденным параметрам. Любые неудачные или нетипичные циклы стерилизации должны быть формально расследованы.

Если предметы, стерилизованные «в домашних условиях», не используются сразу после стерилизации, их следует хранить, используя надлежащим образом закрытую упаковку, по крайней мере в среде класса В, при этом должен быть установлен максимальный период хранения. Альтернативно — стерильные предметы, упакованные в несколько стерильных упаковочных слоев, могут не храниться в классе В, если целостность и конфигурация упаковки это позволяют. Упаковка таких предметов может быть многослойной, что позволяет удалять по одному слою упаковки на каждой границе с более высоким классом чистоты. Если материалы, оборудование, компоненты и вспомогательные предметы некоторое время хранятся после стерилизации, следует проверять каждый стерильный предмет до его использования, чтобы гарантировать, что меры по защите стерильности эффективны.

При использовании процесса депирогенизации для любых компонентов или оборудования, контактирующего с продуктом, следует провести исследования валидации, чтобы продемонстрировать, что процесс приведет к сокращению эндотоксинов как минимум на 3 log. В этих случаях не налагаются никакие дополнительные требования для доказательства стерилизации.

Положение температурных датчиков, используемых для контроля и/или регистрации цикла стерилизации, должно определяться во время валидации (которая должна включать исследования распределения тепла и проницаемости), и, где это применимо, показания также проверяются вторым независимым температурным датчиком, который располагают в том же месте. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продуктом, должны быть стерилизованы.

Валидация процесса стерилизации должна включать рассмотрение времени уравнивания, времени экспозиции, корреляции давления и температуры и максимального температурного диапазона при экспонировании по-

ристых циклов и температуры, времени и F_0 для жидкостных циклов. Ревалидация процессов стерилизации должна проводиться ежегодно. Следует следить за тем, чтобы материалы или оборудование не были загрязнены после фазы экспозиции стерилизационного цикла из-за введения нестерильного воздуха в камеру на последующих этапах. На этих фазах в камеру следует вводить только стерильный отфильтрованный воздух.

При рассмотрении новых требований к сухожаровой стерилизации следует уделить особое внимание приведенным критическим параметрам, которые могут использоваться при валидации и текущей эксплуатации сушильно-стерилизационного (депирогенизационного) туннеля, среди них:

- скорость ленты или время нахождения в зоне стерилизации;
- температура (максимум и минимум);
- тепловое проникновение материала/изделия;
- распределение/однородность тепла;
- воздушные потоки — корреляция с исследованиями распределения тепла и проникновения.

Большое внимание в Проекте уделяется процессам стерилизующей фильтрации. Необходимо обосновывать и документировать выбор компонентов для системы фильтрации (включая воздушные, газовые и вентиляционные фильтры), а также их взаимосвязь и расположение в системе фильтрации, включая предварительные фильтры. Этот выбор должен основываться на критических характеристиках качества продуктов. Система фильтрации не должна выделять волокна, неприемлемые уровни примесей или иным образом изменять качество и эффективность продукта. Следует оценивать адсорбцию компонентов продукта на фильтре и экстракцию/выщелачивание компонентов фильтра. По нашему мнению, это целесообразно исследовать и определять на этапе фармацевтической разработки ЛС и трансфера технологии, но не на этапе его полномасштабного производства.

Стерилизующая фильтрация должна быть провалидирована во время первоначальной валидации процесса. Валидация может быть сгруппирована по различным дозам или вариациям продукта, но должна выполняться в «наихудших» условиях. Там, где это возможно, продукт, подлежащий фильтрации, следует использовать для испытаний на задержку бактерий. Контрольный микроорганизм, исполь-

зуемый в тесте на бактериальную задержку, должен быть обоснован.

В Проекте перечислены условия операции стерилизующей фильтрации, которые подвергаются валидации и контролю при текущем процессе:

- время предварительной фильтрации и воздействия на биоагрузку;
- кондиционирование фильтра, при необходимости — с жидкостью;
- максимальное время фильтрации / общее время нахождения фильтра в контакте с жидкостью;
- скорость потока;
- объем фильтрации;
- температура;
- время фильтрации известного объема раствора и разности давления на фильтре (прилагается к досье серии).

Целостность стерилизующего фильтра в собранном виде должна быть проверена испытанием перед использованием и сразу после использования путем тестирования «на месте» с помощью соответствующего метода. Для небольших размеров серии это может быть невозможно, в этих случаях может быть выполнена формальная оценка риска и достигнуто соответствие требованиям. Проверка целостности фильтра прилагается к досье серии.

В Проекте достаточно подробно разбираются специфические технологии:

- Form-Fill-Seal (FFS) или вертикальный (VFFS) — термоформование из термопластичной пленки.
- Blow-Fill-Seal (BFS) — выдувное формование из термопластичного гранулята.
- Лиофилизация.
- Закрытые системы, в т. ч.:
 - одноразовые — single use system;
 - многоразовые — фиксированные системы в виде сосудов с фиксированными трубопроводами.

Однако данные технологии имеют более узконаправленный характер, поэтому мы считаем нецелесообразным проводить обзор и характеризовать эти технологии в рамках настоящей публикации.

Особое внимание следует уделить разделу «Микробиологический мониторинг и мониторинг частиц в отношении внутрипроизводственной среды и процесса». Программа мониторинга внутрипроизводственной среды и мониторинга процесса является частью общей стратегии ограничения контаминации, направленной на минимизацию риска загрязнения аз-

розольными частицами и микроорганизмами. Эта программа обычно включает:

- мониторинг производственной среды в отношении аэрозольных частиц (non viable);
- мониторинг производственной среды в отношении микроорганизмов (viable);
- симуляцию асептического процесса (APS) — только для препаратов, производимых в асептических условиях.

Программа мониторинга должна строиться на базе оценки рисков. Эти оценки рисков следует повторять, чтобы подтвердить эффективность внедренной программы мониторинга окружающей среды, в т. ч. в рамках тренд-анализа и общей стратегии ограничения контаминации. Должен проводиться мониторинг помещений, оборудования, персонала во время работы, включая все критические стадии процесса. Места отбора проб, частота, объем, длительность мониторинга должны основываться на оценке рисков. При мониторинге зон класса А отбор проб проводится в местах, представляющих наибольший риск загрязнения поверхностей стерильного оборудования, контейнеров и продукции. Устанавливают пределы тревог и действий. Предупреждающие пределы устанавливают на основе результатов PQ или данных трендов, в дальнейшем их подвергают периодической повторной оценке. Если превышен предел действий, должно выполняться расследование, выявление первопричины, CAPA. Если превышен предел тревог, выполняется проверка и последующие действия (возможно — расследование и CAPA). Поверхности и персонал должны подвергаться мониторингу после критических операций. В Проекте приведены рекомендованные для мониторинга значения аэрозольных частиц (Табл. 2). Как можно видеть из Табл. 2, нормированные в Проекте значения концентраций аэрозольных частиц ничем не отличаются от ныне действующих требований. Однако, с нашей точки зрения, крайне странным является то, что рекомендуется подвергать мониторингу аэрозольные частицы размером

как ≥ 0.5 мкм, так и ≥ 5 мкм. Это кардинально отличается от требований классификации чистых помещений, в ходе которой измеряются только частицы размером ≥ 0.5 мкм (см. выше в характеристике раздела «Помещения»), а испытания при квалификации, как правило, всегда значительно более широкие, чем при последующем мониторинге.

Так же, как и в случае классификации, при мониторинге на производителя впервые налагается требование устанавливать пределы содержания аэрозольных частиц для класса D в «эксплуатируемом» состоянии. Как отмечалось выше, мы считаем данное требование нецелесообразным. Проект содержит внутренние противоречия в части определения требований к мониторингу и классификации помещений. Речь идет о понятии «оснащенное состояние» («at rest»). Если при классификации это состояние соответствовало полному отсутствию персонала и процесса, то при мониторинге измерения выполняются после «восстановления» помещения до состояния чистого, т. е. через краткий период после завершения процесса. Совершенно очевидно, что указанные различия в стандартизации понятия «оснащенное состояние» в отношении помещений неизбежно повлияют на устанавливаемые пределы и результаты измерения концентрации аэрозольных частиц. При этом условия проведения теста при мониторинге можно охарактеризовать как «наихудший случай» с риском частого получения результатов, выходящих за установленные границы.

В Проекте устанавливается, что зона класса чистоты А должна непрерывно контролироваться на содержание аэрозольных частиц, размер отбираемых образцов — не менее 28 литров (кубический фут) в минуту. Отметим, что ранее такого требования в Приложении 1 не содержалось, а производители ЛС в большинстве своем использовали счетчики с размером отбираемых образцов 2.8 л/мин (т. е. 0.1 куб. фут). Сама организация системы мониторинга должна основываться на оценке риска и быть соиз-

Таблица 2

Рекомендованные пределы содержания аэрозольных частиц при мониторинге

Класс GMP EU	Предельно допустимые концентрации частиц в 1 м ³ воздуха			
	В оснащенном состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0.5 мкм	5 мкм	0.5 мкм	5 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	устанавливается на основе оценки рисков	устанавливается на основе оценки рисков

меримой с риском процесса для обеспечения стерильности продукции. Зона класса В должна контролироваться с такой частотой и с соответствующими размерами выборки, чтобы программа мониторинга зафиксировала любое изменение уровней загрязнения и ухудшение состояния системы.

В Проекте конкретизированы требования к микробиологическому мониторингу. В тех случаях, когда выполняются асептические операции, микробиологический мониторинг должен быть частым, с использованием комбинации таких методов, как седиментация на чашки, активный отбор воздуха, отпечаток перчаток и отбор проб с поверхности (например, с помощью тампонов и контактных пластин). В зонах класса А и В должен проводиться **непрерывный** микробиологический мониторинг в течение всей продолжительности критических операций, включая сборку оборудования и операции наполнения. Могут применяться быстрые методы микробного мониторинга после проверки того, что они по меньшей мере эквивалентны традиционной методологии.

Симуляция асептического процесса (APS) рассматривается в Проекте как важная составная часть мониторинга производства. Полезным методическим источником для организации и проведения APS является также документ PIC/S [15]. При проведении APS должны учитываться различные асептические манипуляции и вмешательства, которые обычно происходят в текущем производстве, а также в наихудших ситуациях, в том числе:

- неотъемлемые (обязательно присущие процессу) вмешательства при максимально допустимой частоте в расчете на количество наполняемых единиц продукции;
- корректирующие вмешательства в репрезентативном количестве и с наивысшей приемлемой степенью воздействия.

До проведения испытания должен быть утвержден список разрешенных вмешательств, как неотъемлемых, так и корректирующих, которые могут возникать во время производства и в ходе APS. Процедуры, в которых перечислены типы неотъемлемых и корректирующих вмешательств и способы их выполнения, должны быть обновлены, если необходимо, для обеспечения согласованности с фактической производственной деятельностью. APS должен выполняться каждые 6 месяцев для каждого асептического процесса и линии наполнения и не менее 1 раза в год для каждого задействованного в процессе оператора.

В план (протокол) APS, основанный на QRM, входит:

- a) идентификация наихудших условий, охватывающих соответствующие переменные параметры, и их микробиологическое воздействие на процесс;
- b) определение типичных размеров комбинаций контейнер / система укупорки, которые будут использоваться в APS;
- c) объем заполнения контейнера, который должен быть достаточным для обеспечения контакта среды со всем оборудованием и поверхностями компонентов, которые могут непосредственно загрязнять стерильный продукт;
- d) максимально допустимое время выдержки для стерильного продукта и связанных с ним стерильных компонентов;
- e) обеспечение обнаружения любого загрязнения;
- f) требование замены любого инертного газа, используемого в рутинном асептическом процессе производства, на воздух, если не предусмотрено анаэробное моделирование;
- g) продолжительность цикла наполнения при APS, которая должна быть больше максимально допустимого времени наполнения в текущем режиме производства;
- h) моделирование нормальных асептических прерываний производства, когда процесс простаивает. В этих случаях необходимо проводить мониторинг окружающей среды класса А;
- i) особые требования и соображения для интенсивных операций, проводимых вручную;
- j) при производстве кампаниями с использованием барьерной технологии необходимо учесть длительность кампании и доказать, что остатки продукта не влияют на микробиологические результаты испытаний;
- k) при использовании барьерных технологий (RABS, изоляторы, BFS и пр.) их специфику учитывают в плане APS.

При ручном наполнении каждый продукт, тип контейнера с системой укупорки, комплекс оборудования и операторы должны проверяться примерно каждые 6 месяцев. Для небольших серий при наполнении менее 5 000 единиц количество контейнеров для наполнения моделирующим веществом должно быть как минимум равным размеру серии продукции. При неудачном тесте ожидается проведение снова 3 последовательных испытаний APS. Все продукты, которые были изготовлены на линии после моделирования процесса, должны быть

помещены в карантин до тех пор, пока не будет получен успешный результат APS.

Контроль качества

В этот раздел также были внесены изменения, но не такие объемные и принципиальные, как в разделы, рассмотренные выше. В разделе делается акцент на репрезентативности отбираемых образцов с учетом наибольшего риска:

- для асептического производства — образцы должны охватывать начало и конец процесса;
- для ЛС, стерилизуемых в финишной упаковке, — образцы отбираются из наиболее холодной части автоклава;
- если серия стерилизуется в несколько загрузок, каждую из них тестируют на стерильность отдельно;
- если серия лиофилизируется в несколько загрузок, каждую из них отдельно тестируют на стерильность.

Любой процесс (например, дезинфекция парами перекиси водорода), используемый для деконтаминации образцов, отобранных для испытаний стерильности, не должен отрицательно влиять на чувствительность (правильность) метода испытания.

Выводы

В данном обзоре представлена характеристика и проведен анализ изменений в требованиях Приложения 1 Руководства по GMP, которые в настоящее время существуют в виде проекта. Хотя рассматриваемый в статье документ еще будет доработан с учетом множества полученных замечаний и комментариев и в него могут быть внесены существенные изменения, данный обзор может дать общее представление о новых требованиях GMP для стерильных ЛС. Для содействия интерпретации и внедрению этих новаций в практику предприятий-производителей был также проведен анализ сопутствующих информационных источников. В обзоре представлен ряд рекомендаций в отношении приоритетов и точек приложения усилий по внедрению рассмотренных изменений, а также дана их подробная характеристика. Проведенный анализ поможет предприятиям лучше подготовиться к введению новых перспективных требований к производству стерильных лекарственных средств, чтобы обеспечить дальнейшее соответствие предприятий требованиям GMP.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
2. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. PIC/S GMP Guide. PE 009-14. URL: <https://www.picscheme.org/en/publications>.
3. Система качества и надлежащие практики в фармацевции / Ю.В. Подпруджников и др. Киев : Наш формат, 2017. 652 с.
4. Подпруджников Ю.В., Шестаков В.Н. Обзор, характеристика и анализ последних изменений в требованиях GMP // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3 (16). С. 202-218.
5. 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. Targeted stakeholders consultation on the revision of annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of the Eudralex volume 4. URL: https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc_2017_12_sterile_medical_products_en.
6. Consultation Document on Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) URL: <https://www.picscheme.org/en/publications>.
7. Revision of WHO GMP for sterile pharmaceutical products a joint EU, PIC/S, WHO project. Working document QAS/17.745 December 2017. Draft for comment. URL: <https://www.who.int/>.
8. Q9: Quality risk management. URL: <http://www.ich.org/>.
9. ISO 14644-3:2005 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 3: Test methods. URL: <http://www.iso.org/>.
10. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. URL: <http://www.iso.org/>.
11. ISO 21501-4 Determination of particle size distribution — Single particle light interaction methods — Part 4: Light scattering airborne particle counter for clean spaces. URL: <http://www.iso.org/>.
12. Baseline Guide. Volume 5: Commissioning and Qualification. URL: <http://www.ispe.org/>.
13. Ph. Eur. monograph «Water for Injections» (0169). Ph. Eur. Supplement 9.1.
14. WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use / World Health Organization Technical Report Series. 2012. № 970. Annex 2. URL: <https://www.who.int/>.
15. PIC/S Recommendations on the validation of aseptic processes. PI 007-7. URL: <https://www.picscheme.org/en/publications>.

Подпруджников Юрий Васильевич. Д. фарм. н. (1996), профессор (2011), профессор Национального фармацевтического университета.

Podpruzhnykov Yurii Vasyliovych. Sc. D. in Pharmacy (1996), Full Professor (2011). Professor at National University of Pharmacy.

Підпруджников Юрій Васильович. Д. фарм. н. (1996), професор (2011), професор Національного фармацевтичного університету.