

XIII. Технологический процесс

71. (64) На всех стадиях производства, в том числе на стадиях, предшествующих стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

72. (65) Производство лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств, не допускается. Вакцины, содержащие убитые микроорганизмы или бактериальные экстракты, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

73. (66) Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами). Питательную среду необходимо выбирать с учетом лекарственной формы лекарственного препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации.

74. (67) Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать серийный процесс асептического производства и включать в себя его последовательные критические стадии. Также необходимо учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время обычного производственного процесса, а также ситуации "наихудшего случая".

75. (68) Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен. Моделирующие процесс испытания должны повторяться дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

76. (69) Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Необходимо стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, при этом подлежат применению следующие нормы:

а) если наполняли менее 5 000 единиц продукции, не должно быть ни одной контаминированной единицы;

б) если наполняли от 5 000 до 10 000 единиц продукции, то: одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин и повторной фасовки питательных сред; две (2) контаминированные единицы - проводится расследование причин и повторная валидация;

в) если наполняли свыше 10 000 единиц, то: одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин; две (2) контаминированные единицы - проводится расследование причин и повторная валидация.

77. (70) При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи обнаружения микробной контаминации могут указывать на наличие небольших уровней контаминантов, что должно быть расследовано. При обнаружении значительной микробной контаминации необходимо рассмотреть возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после проведения последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

78. (71) Необходимо обеспечить условия, при которых любая валидация не создает риск для технологических процессов.

79. (72) Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному мониторингу на наличие химических и биологических контаминантов и в необходимых случаях на эндотоксины. Результаты мониторинга и любых предпринятых действий необходимо оформлять документально.

80. (73) В чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение должно быть размеренным и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды должны быть не очень высокими, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

81. (74) Микробная контаминация исходного сырья и материалов должна быть минимальной. Спецификации на них должны включать в себя требования к микробиологической чистоте.

82. (75) В чистых зонах необходимо сводить к минимуму наличие контейнеров и материалов, от которых возможно отделение волокон.

83. (76) Необходимо принимать меры по предотвращению контаминации готовой продукции частицами.

84. (77) По окончании процесса очистки компонентов, контейнеров и оборудования с ними необходимо обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

85. (78) Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничение по времени, соответствующее условиям хранения.

86. (79) Время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Для каждого вида продукции необходимо установить максимально допустимое время с учетом ее состава и установленного порядка хранения.

87. (80) Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации. Должны быть установлены рабочие границы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной контаминации необходимо количественно определять для каждой серии как продукции, наполненной в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой финишной стерилизации. Если для лекарственных препаратов, подвергаемых финишной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной контаминации можно контролировать только через соответствующие интервалы времени согласно графику. При использовании систем выпуска по параметрам определение микробной контаминации необходимо проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости должен осуществляться контроль уровня эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации по возможности непосредственно перед наполнением.

88. (81) Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

89. (82) Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывающим график эксплуатации, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.