

Предложения и комментарии
Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM)
по проекту документа «Руководство по асептическим процесса в производстве»

№	Положение проекта документа - исходная редакция	Предложенная редакция	Комментарий
1.	<p>стр.1 I. Общие положения В настоящем Руководстве представлены указания по процессам асептического производства стерильных лекарственных препаратов. Настоящее Руководство предназначено для применения производителям стерильной продукции с целью подтверждения соответствия производства Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики).</p>	<p>I. Общие положения В настоящем Руководстве представлены указания по процессам асептического производства стерильных лекарственных препаратов. Настоящее Руководство предназначено для применения производителями стерильной продукции в целях соответствия производства Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики).</p>	<p>В соответствии с оригинальным текстом Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing —Current Good Manufacturing Practice документ является руководством, которое объясняет заявителям технологические и вспомогательные процессы, применяемые в асептическом производстве с тем, чтобы соответствовать Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Вопросы подтверждения соответствия производства относятся к компетенции инспектирования. This guidance is intended to help manufacturers meet the requirements in the Agency's current good manufacturing practice (CGMP) regulations (21 CFR parts 210 and 211) when manufacturing sterile drug and biological products using aseptic processing.</p>
2.	<p>стр. 2 3. В асептическом производстве лекарственное средство, первичная упаковка (контейнер и компоненты укупорки) должны подвергаться</p>	<p>3. В асептическом производстве лекарственный препарат, первичная упаковка (контейнер и компоненты укупорки) должны подвергаться стерилизации по отдельности, а затем</p>	<p>Учитывая то, что согласно руководству Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing —Current Good Manufacturing Practice в асептическом производстве используется готовая лекарственная форма, видится</p>

	<p>стерилизации по отдельности, а затем собираться вместе. Поскольку продукция впоследствии не стерилизуется в герметизированной первичной упаковке, критически важным условием является наполнение и герметизация контейнеров в окружающей среде класса исключительно высокой чистоты.</p>	<p>компоноваться вместе. Поскольку продукция впоследствии не стерилизуется в герметизированной первичной упаковке, критически важным условием является наполнение и герметизация контейнеров в окружающей среде класса исключительно высокой чистоты.</p>	<p>целесообразным здесь и далее по тексту использовать термин лекарственный препарат. “In an aseptic process, the drug product, container, and closure are first subjected to sterilization methods separately, as appropriate, and then brought together” Согласно глоссарию терминов FDA (https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm#D): Drug Product The finished dosage form that contains a drug substance, generally, but not necessarily in association with other active or inactive ingredients.</p>
3.	<p>стр.2 6. Асептическое производство требует особой аккуратности и ответственности. Для обеспечения стерильности готовой продукции в производстве должны использоваться прошедшие процедуру квалификации системы и оборудование, соответствующим образом обученный и аттестованный персонал, контролируемая окружающая среда и полностью документированные и валидированные технологические процессы.</p>	<p>Асептическое производство требует особой аккуратности и ответственности. Для обеспечения стерильности готовой продукции в производстве должны использоваться прошедшие процедуру квалификации системы и оборудование, соответствующим образом обученный и квалифицированный персонал, контролируемая окружающая среда и полностью документированные и валидированные технологические процессы.</p>	<p>Внешняя аттестация данной группы работников не осуществляется, поэтому в данном случае корректнее говорить о квалифицированном персонале</p>
4.	<p>стр.3 8. Для целей настоящего Руководства</p>	<p>8. Для целей настоящего Руководства используются понятия и определения,</p>	<p>Использование термина Асептический розлив / асептическое наполнение является</p>

	<p>используются понятия и определения, которые означают следующее:</p> <p>«асептическое производство» (aseptic processing) – технологические процессы, проводимые в асептических условиях, в том числе асептическое наполнение контейнеров продукцией в контролируемой окружающей среде, в которой обеспечение воздухом, материалами, оборудованием и персоналом регулируется так, чтобы загрязнение микроорганизмами и частицами не выходило за установленные пределы;</p>	<p>которые означают следующее:</p> <p>«асептическое производство» (aseptic processing) – технологические процессы, проводимые в асептических условиях, в том числе асептический розлив/асептическое наполнение контейнеров продукцией в контролируемой окружающей среде, в которой обеспечение воздухом, материалами, оборудованием и персоналом регулируется так, чтобы загрязнение микроорганизмами и частицами не выходило за установленные пределы;</p>	<p>более корректным и информативным Согласно ISO 13408-1:2008(en) Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements handling of sterile product, containers and/or devices in a controlled environment, in which the air supply, materials, equipment and personnel are regulated to maintain sterility Note 1 to entry: This includes sterilization by membrane filtration which cannot be separated from the subsequent aseptic process</p>
5.	<p>стр. 4</p> <p>«асептическое фасование» (aseptic filling) – часть асептического процесса, при котором предварительно стерилизованная продукция наполняется в стерильные контейнеры и укупоривается;</p>	<p>«асептическое наполнение/асептический розлив» (aseptic filling) – часть асептического процесса, при котором предварительно стерилизованная продукция наполняется в стерильные контейнеры и укупоривается;</p>	<p>Использование термина Асептический розлив / асептическое наполнение является более корректным и отражает реально происходящий процесс</p>
6.	<p>стр. 4</p> <p>«бионагрузка» (bioburden) – популяция живых микроорганизмов на материалах и оборудовании, поступивших в зону асептического производства, в лекарственном средстве или на упаковочных материалах до их стерилизации;</p>	<p>«бионагрузка» (bioburden) – общее число микроорганизмов на материалах и оборудовании, поступивших в зону асептического производства, в лекарственном средстве или на упаковочных материалах до их стерилизации;</p>	<p>Согласно руководству Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing —Current Good Manufacturing Practice:</p> <p>Bioburden- <u>The total number of microorganisms</u> associated with a specific item prior to sterilization.</p>

7.	<p>«критическая производственная зона» (critical processing zone) – локальная зона в асептическом производстве, в которой продукция и поверхности, контактирующие с продукцией, открыты в окружающую среду. Асептические операции, выполняемые в критической производственной зоне, могут включать асептические соединения, наполнение контейнеров, надевание пробок и укупорку.</p>	<p>«критическая производственная зона» (critical processing zone) – локальная зона в асептическом производстве, в которой продукция и критические поверхности подвергаются воздействию окружающей среды.</p>	<p>В соответствии с ISO 13408-1:2008(en) Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements:</p> <p>location within the aseptic processing area in which product and critical surfaces are exposed to the environment</p>
8.	<p>стр. 8</p> <p>15. Воздух для критических зон должен фильтроваться через высокоэффективные фильтры (HEPA – фильтры и (или) ULPA – фильтры) и подаваться со скоростью, достаточной для удаления частиц из производственной зоны, где проходит фасование (укупоривание) во время процесса. Параметры скорости, установленные для каждой производственной линии, должны быть обоснованными и достаточными для поддержания однонаправленного характера потока и качества воздуха в эксплуатируемом состоянии в пределах критической области. Для чистой зоны А</p>	<p>15. Воздух для критических зон должен фильтроваться через высокоэффективные фильтры (HEPA – фильтры и (или) ULPA – фильтры) и подаваться со скоростью, достаточной для удаления частиц из производственной зоны, в которой проходит фасование (укупоривание) во время процесса. Параметры скорости, установленные для каждой производственной линии, должны быть обоснованными и достаточными для поддержания однонаправленного характера потока и качества воздуха в эксплуатируемом состоянии в пределах критической области. Для чистой зоны А рекомендуемые значения скорости</p>	<p>Согласно руководству Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing —Current Good Manufacturing Practice данный интервал является в большей степени рекомендованным:</p> <p>A velocity of 0.45 meters/second (90 feet per minute) has generally been established, with a range of plus or minus 20 percent around the setpoint. Higher velocities may be appropriate in operations generating high levels of particulates.</p> <p>Учитывая наличие требования о том, что «параметры скорости, установленные для каждой производственной линии, должны быть обоснованными и достаточными для поддержания однонаправленного характера потока и качества воздуха в эксплуатируемом состоянии в пределах</p>

	<p>скорость однонаправленного потока должна находиться в диапазоне 0,36 – 0,54 м/с. Более высокие скорости могут применяться во время процессов с образованием большого количества частиц. В закрытых изоляторах и узлах «рукава – перчатки» допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.</p>	<p>однонаправленного потока 0,36 – 0,54 м/с. Более высокие скорости могут применяться во время процессов с образованием большого количества частиц. В закрытых изоляторах и узлах «рукава – перчатки» допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.</p>	<p>критической области», а также, что скорость потока зависит от характера процесса и размеров помещения, строго заданный интервал в данном случае является избыточным. Видится целесообразным привести указанные значения в качестве рекомендуемых.</p>
<p>9.</p>	<p>стр. 9 17. Для подтверждения чистоты воздуха в критических производственных зонах рекомендуется проводить измерения в местах с наибольшим потенциальным риском для открытой стерилизованной продукции и компонентов первичной упаковки. Пробы воздуха необходимо отбирать в непосредственной близости от места асептического фасования (как правило, около 0,3 м от узла линии на котором непосредственно осуществляется операция фасования) во время выполнения технологических операций, ориентируя устройство для отбора проб в направлении потока воздуха. Рекомендуется использовать стационарные системы мониторинга, а не переносные счетчики частиц. При</p>	<p>17. Для подтверждения чистоты воздуха в критических производственных зонах рекомендуется проводить измерения в местах с наибольшим потенциальным риском для открытой стерилизованной продукции и компонентов первичной упаковки. Пробы воздуха необходимо отбирать в критических точках для получения репрезентативной выборки во время выполнения технологических операций, ориентируя устройство для отбора проб в направлении потока воздуха. Для контроля нежизнеспособных частиц рекомендуется использовать датчики с удаленной системой подсчета частиц, а не переносные счетчики частиц. При некоторых операциях может образовываться большое количество</p>	<p>Правка согласно руководству Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing —Current Good Manufacturing Practice: We recommend that measurements to confirm air cleanliness in critical areas be taken at sites where there is most potential risk to the exposed sterilized product, containers, and closures. The particle counting probe should be placed in an orientation demonstrated to obtain a meaningful sample. Regular monitoring should be performed during each production shift. We recommend conducting nonviable particle monitoring with a remote counting system. Указанная редакция не позволяет точно определить место расположения пробоотборников, например указанное расстояние 0,3 м отмеряется слева, справа, сверху и от чего, от игл наполнения? В случае фасовки стерильных порошков какие требования по расположению</p>

	<p>некоторых операциях может образовываться большое количество частиц, выделяемых из продукции (например, порошка), которые, по своей природе, не создают риск загрязнения. В таких случаях рекомендуется определить фоновый уровень загрязнения помещения (зоны) частицами продукции, проводя замеры в различных условиях эксплуатируемого состояния: с фасованием продукции и без него.</p>	<p>частиц, выделяемых из продукции (например, порошка), которые, по своей природе, не создают риск загрязнения. В таких случаях рекомендуется определить фоновый уровень загрязнения помещения (зоны) частицами продукции, проводя замеры в различных условиях эксплуатируемого состояния: с фасованием продукции и без него.</p>	<p>пробоотборников?</p>
10.	<p>стр. 9 18. Критические производственные зоны подлежат текущему контролю на присутствие микроорганизмов, т. е. выявлению микрофлоры (изолятов микроорганизмов) в окружающей среде и содержания в окружающей среде аэрозольных частиц.</p>	<p>18. Критические производственные зоны подлежат постоянному контролю на присутствие микроорганизмов, т. е. выявлению микрофлоры (изолятов микроорганизмов) в окружающей среде и содержания в окружающей среде аэрозольных частиц.</p>	<p>необходимо уточнить, что подразумевается под текущим контролем (объем и периодичность)</p>
11.	<p>стр. 10 20. Чистота воздуха в зоне, непосредственно окружающем критическую зону (асептическую производственную линию), должна соответствовать, как минимум, классу В (в эксплуатируемом состоянии). Зона класса С подходит для менее важных операций</p>	<p>20. Чистота воздуха в зоне, непосредственно окружающей критическую зону (асептическую производственную линию), должна соответствовать, как минимум, классу В (в эксплуатируемом состоянии). Зона класса С подходит для менее важных операций (например, для очистки оборудования).</p>	<p>редакционная правка необходимо дополнительно пояснить какие требования по классу чистоты рекомендуются для помещений приготовления растворов, приготовления моющих и дезинфицирующих средств, помещений с оборудованием для мойки флаконов/ампул, стерилизационным тоннелем</p>

	(например, для очистки оборудования).		
12.	<p>стр. 14</p> <p>35. Значения температуры и, при необходимости, относительной влажности воздуха должны быть определены, контролироваться и регулироваться так, чтобы выполнялись требования к качеству продукции и комфорту персонала. Поддержание параметров микроклимата напрямую влияет на асептическую технологию и потенциальный уровень загрязнений. Оптимальными для условий асептического производства считаются диапазоны показателей: температура от 19 °С до 21 °С, относительная влажность воздуха от 40 % до 50 %.</p>	<p>35. Значения температуры и, при необходимости, относительной влажности воздуха должны быть определены, контролироваться и регулироваться так, чтобы выполнялись требования к качеству продукции и комфорту персонала. Поддержание параметров микроклимата напрямую влияет на асептическую технологию и потенциальный уровень загрязнений. Оптимальными для условий асептического производства, если не обосновано иное, считаются диапазоны показателей: температура от 19 °С до 21 °С, относительная влажность воздуха от 40 % до 50 %.</p>	<p>Указанный диапазон по параметрам температуры и влажности достаточно узкий и для некоторых лекарственных препаратов может быть вовсе неприемлем. Видится целесообразным во избежание применения данного требования в качестве обязательного к исполнению оставить производителям возможность предоставить обоснования отличных диапазонов.</p>
13.	<p>стр. 29</p> <p>93. Первичные упаковочные материалы должны быть стерильными и, для парентеральных лекарственных средств, апиrogenными. Выбор и разработку подходящего процесса для стерилизации (депирогенизации) производят, в том числе, с учетом свойств материала или компонента. Любой процесс стерилизации (депирогенизации) материалов или</p>	<p>93. Первичные упаковочные материалы должны быть стерильными и, для парентеральных лекарственных препаратов, апиrogenными. Выбор и разработку подходящего процесса для стерилизации (депирогенизации) производят, в том числе, с учетом свойств материала или компонента. Любой процесс стерилизации (депирогенизации) материалов или компонентов,</p>	<p>В асептическом производстве используется готовая лекарственная форма, видится целесообразным здесь и далее по тексту использовать термин лекарственный препарат.</p>

	компонентов, используемых в асептической зоне, подлежит независимой валидации. Для депирогенизации должно быть доказано, что процесс способен удалять большее количество эндотоксинов, чем их может изначально присутствовать в материалах или продукции.	используемых в асептической зоне, подлежит независимой валидации. Для депирогенизации должно быть доказано, что процесс способен удалять большее количество эндотоксинов, чем их может изначально присутствовать в материалах или продукции.	
14.	104. Сжатый воздух следует контролировать на влажность, загрязнение маслами, аэрозольными частицами и жизнеспособными микроорганизмами. Сжатый воздух и газы, которые контактируют с продукцией, компонентами первичной упаковки или поверхностями, контактирующими с продукцией, подлежат стерилизации путем фильтрации через стерилизующие мембранные фильтры с номинальным размером пор 0,22 мкм.	104. Сжатый воздух следует контролировать на влажность, загрязнение маслами, аэрозольными частицами и жизнеспособными микроорганизмами. Сжатый воздух и газы, которые контактируют с продукцией, компонентами первичной упаковки или поверхностями, контактирующими с продукцией, как правило, подвергаются стерилизации путем фильтрации через стерилизующие мембранные фильтры.	Согласно руководству Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing —Current Good Manufacturing Practice фильтрация сжатого воздуха и газов, контактирующих с продукцией, компонентами первичной упаковки или компонентами первичной упаковки является распространенной практикой, однако данное требование не является обязательным. Руководство также не регламентирует размер пор данных фильтров: Membrane filters can be used to filter a compressed gas to meet an appropriate high-quality standard. These filters are often used to produce a sterile compressed gas to conduct operations involving sterile materials, such as components and equipment.
15.	стр. 56 183. На процесс термической стерилизации влияют три основных фактора: температура, время и	183. На процесс термической стерилизации влияют три основных фактора: температура, время и устойчивость микроорганизмов. Для	далее по тексту величина F_0 указана, но способ ее определения не представлен

	<p>устойчивость микроорганизмов. Для объединения этих важных переменных в систему, которая позволяет оценить способность к тепловому уничтожению микроорганизмов в конкретном стерилизационном цикле, используются три уникальные величины:</p> <p>величина D – время в минутах, необходимое для инаktivации определенного штамма микроорганизмов при заданной температуре на $1 \log$;</p> <p>величина F – эквивалентное время, необходимое для уничтожения специфицированного количества микроорганизмов с заданными характеристиками терморезистентности, при разной температуре обработки;</p> <p>величина z – изменение температуры в градусах, необходимое для изменения в 10 раз величины D.</p>	<p>объединения этих важных переменных в систему, которая позволяет оценить способность к тепловому уничтожению микроорганизмов в конкретном стерилизационном цикле, используются три уникальные величины:</p> <p>величина D – время в минутах, необходимое для инаktivации определенного штамма микроорганизмов при заданной температуре на $1 \log$;</p> <p>величина F – эквивалентное время, необходимое для уничтожения специфицированного количества микроорганизмов с заданными характеристиками терморезистентности, при разной температуре обработки;</p> <p>величина z – изменение температуры в градусах, необходимое для изменения в 10 раз величины D.</p> <p>величина F_0 – величина F, рассчитанная при температуре $121,1^{\circ}\text{C}$, величине $Z=10^{\circ}\text{C}$ и величине $D=1$ минута.</p>	
16.	<p>стр. 59</p> <p>193. Изучение распределения тепла выполняется для того, чтобы определить изменения температуры по всей камере, оно должно быть закончено до проведения изучения проникания тепла в загрузку.</p>	<p>193. Изучение распределения тепла выполняется для того, чтобы определить изменения температуры по всей камере, оно должно быть закончено до проведения изучения проникания тепла в загрузку. Эти испытания должны охватывать оценку</p>	<p>Как правило, калибровка датчиков осуществляется до и после трехкратного измерения температуры, после трех прогонов каждого цикла стерилизации, выполнять калибровку после каждого прогона не рационально по времени, а так</p>

	<p>Эти испытания должны охватывать оценку пустой и загруженной камеры и должны выполняться в соответствии с документированными процедурами с использованием температурных датчиков. Используемые для измерений температурные датчики должны быть калиброваны до и после каждого прогона. Должны быть определены требования к однородности температуры, основанные на типе стерилизатора и специфических параметрах процесса.</p>	<p>пустой и загруженной камеры и должны выполняться в соответствии с документированными процедурами с использованием температурных датчиков. Используемые для измерений температурные датчики должны быть калиброваны после трех прогонов каждого цикла стерилизации. Должны быть определены требования к однородности температуры, основанные на типе стерилизатора и специфических параметрах процесса.</p>	<p>же достаточно сложно после этого установить датчики именно в те же самые места, где они были установлены ранее, что бы гарантировать, что в трех повторениях цикла стерилизации выполняются все установленные критерии для процесса стерилизации</p>
17.	<p>стр. 68 217. Если процесс наполнения реальной продукции продолжается в течение длительного периода времени (24 часа и более), испытание путем моделирования процесса должно выполняться в течение всего стандартного периода наполнения. Для того чтобы предотвратить наполнение слишком большого количества первичных упаковок (контейнеров), обычно считается приемлемым выполнять прогон в течение разумного промежутка времени, если в результате такого допущения не уменьшается достоверность имитации.</p>	<p>217. Если процесс наполнения реальной продукции продолжается в течение длительного периода времени (24 часа и более), испытание путем моделирования процесса должно выполняться в течение всего стандартного периода наполнения. Для того чтобы предотвратить наполнение слишком большого количества первичных упаковок (контейнеров), допускается осуществлять наполнение контейнеров через определенные промежутки времени (например, фасовка осуществляется в течение 10 минут, после этого, делается остановка в процессе наполнения, например на один час, при этом, ламинарный поток в оборудовании фасовки продолжает работать в рабочем</p>	<p>редакционная правка. Представленная формулировка уточняет критерии приемлемости выполнения прогонов, а также то, что разумный промежуток времени означает, что длительность всего процесса должна соответствовать реальному процессу фасовки. Таким образом, достоверность имитации не будет уменьшаться.</p>

		режиме, и после этого опять выполняется фасовка в течение установленного промежутка времени), но при этом, длительность всего процесса должна соответствовать реальному процессу фасовки.	
18.	<p>226. Рекомендуются следующие критерии для оценки:</p> <p>а) если наполняли менее 5000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы;</p> <p>б) если наполняли от 5000 до 10000 единиц:</p> <p>одна контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторного фасования питательных сред;</p> <p>две контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования;</p> <p>в) если наполняли более 10000 единиц:</p> <p>одна контаминированная единица является основанием для расследования причин;</p> <p>две контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.</p>	<p>22б. Рекомендуются следующие критерии для оценки:</p> <p>а) если наполняли менее 5000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы;</p> <p>одна контаминированная единица является основанием для расследования с последующей ревалидацией;</p> <p>б) если наполняли от 5000 до 10000 единиц:</p> <p>одна контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением необходимости повторного фасования питательных сред;</p> <p>две контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования;</p> <p>в) если наполняли более 10000 единиц:</p> <p>одна контаминированная единица является основанием для расследования причин;</p> <p>две контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после</p>	<p>дополнения внесены по аналогии с последующими подпунктами где, наличие контаминированной единицы является основанием для расследования.</p>

		расследования.	
19.	<p>стр. 71</p> <p>229. Приготовление растворов, как правило, является начальной стадией асептического производства. Растворы содержат активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, равномерно диспергированные в растворителе в ионной или молекулярной форме. Раствор, поступающий в критическую зону асептического производства, должен быть стерильным. Стерильный раствор можно получить, например, путем приготовления его из стерильных ингредиентов или, в случае использования нестерильных субстанций и других нестерильных ингредиентов, путем проведения последующей стерилизующей фильтрации. Если стерилизующая фильтрация по ряду причин не возможна, для приготовления растворов следует использовать стерильные субстанции и другие ингредиенты.</p>	<p>229. Приготовление растворов, как правило, является начальной стадией асептического производства. Растворы содержат активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, равномерно диспергированные в растворителе в ионной или молекулярной форме. Раствор лекарственного препарата, поступающий в критическую зону асептического производства, должен быть стерильным. Стерильный раствор лекарственного препарата можно получить, например, путем приготовления его из стерильных ингредиентов или, в случае использования нестерильных субстанций и других нестерильных ингредиентов, путем проведения последующей стерилизующей фильтрации смешанных ингредиентов. Если стерилизующая фильтрация по ряду причин не возможна, для приготовления растворов следует использовать стерильные субстанции и другие ингредиенты.</p>	<p>уточнение, что данный процесс имеет отношение ИМЕННО к раствору лекарственного ПРЕПАРАТА</p>
20.	<p>стр. 74</p> <p>239. В производстве стерильной</p>	<p>239. В производстве стерильной продукции методом выбора является</p>	<p>уточняющая правка, поскольку стерилизация может осуществляться и через один фильтр при соответствующем</p>

	<p>продукции методом выбора является стерилизация продукции в герметизированной первичной упаковке. Если такая стерилизация невозможна, то перед наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную первичную упаковку, их следует пропускать через стерильные фильтры с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтры с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такие фильтры могут задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы.</p>	<p>стерилизация продукции в герметизированной первичной упаковке. Если такая стерилизация невозможна, то перед наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную первичную упаковку, их следует пропускать через стерильный (е) фильтр(ы) с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтр(ы) с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такой(ие) фильтр(ы) могут задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы.</p>	<p>обосновании в зависимости от уровня бионагрузки</p>
21.	<p>стр. 86 Асептическое производство лекарственных препаратов для клеточной терапии и лекарственных препаратов, полученных из клеток</p>		<p>Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016г №77 использует терминологию отличную от данного проекта руководства и также не соответствует терминологии Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016г №78. Видится целесообразным унифицировать терминологию данного раздела.</p>