ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
КОЛЛЕГИЯ

Р Е К О М Е Н Д А Ц И Я

«25» августа 2026 г. **№ 20** г. Москва

О Руководстве по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии с пунктом 3 статьи 3, статьями 9 и 10 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, в целях выработки общих подходов к соблюдению принципов надлежащей производственной практики при организации и проведении микробиологического мониторинга производственной среды при производстве стерильных и нестерильных лекарственных средств

р е к о м е н д у е т государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 180 календарных дней с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при организации и проведении микробиологического мониторинга производственной среды принимать во внимание Руководство согласно приложению.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии Б. Сагинтаев

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 25 августа 2026 г. № 20

Р У К О В О Д С Т В О
по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств

I. Сфера применения

1. Настоящее Руководство содержит положения по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз).

2. Настоящее Руководство основано на обобщении научных данных и практических рекомендаций международных документов и актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, а также обобщении накопленного опыта фармацевтических производителей государств-членов.

3. Настоящее Руководство содержит положения по обеспечению минимизации рисков контаминации лекарственных средств микроорганизмами (плесневыми и дрожжевыми грибами, спорообразующими и неспорообразующими бактериями), позволяет наилучшим образом обеспечить нужный уровень микробиологического

мониторинга как одного из инструментов комплексной защиты лекарственных средств.

4. Положения настоящего Руководства и параметры мониторинга для микробиологической оценки следует применять к чистым помещениям (зонам), оборудованию и персоналу, работающему в чистых помещениях (зонах).

5. В настоящем Руководстве не рассматривается микробиологический мониторинг таких чистых сред, создающих условия для производства и (или) участвующих в процессе производства, как вода очищенная, вода для инъекций, сжатые газы, чистый пар и др.

II. Определения

6. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«биозагрязнения» – загрязнение материалов, изделий, людей, поверхностей, жидкостей, газов или воздуха жизнеспособными частицами;

«идентификация микроорганизмов – определение принадлежности отдельных популяций микроорганизмов к виду, роду, семейству на основе изучения культуральных, морфологических, тинкториальных, биохимических и других свойств;

«локальные изоляты» – соответствующие репрезентативные микроорганизмы на производственной площадке, которые часто выявляют при осуществлении микробиологического мониторинга производственной среды;

«мониторинг производственной среды» – наблюдение за состоянием объектов производственной среды (помещения, оборудование, воздух рабочей зоны, технологические среды, персонал)

для определения и (или) предсказания момента перехода в предельное состояние на основе сравнения измеренных параметров с заданными значениями;

«неблагоприятная тенденция» – увеличение частоты отклонений от уровня тревоги либо от уровня действия, или повторное обнаружение низких концентраций микроорганизмов ниже уровня предупреждения во время микробиологического мониторинга, или несоответствие фармацевтического компонента или готовой продукции, что свидетельствует о потере контроля над процессом;

«оснащенное состояние (состояния покоя)» – состояние, при котором монтаж всех установок завершен, включая работающую систему отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, вместе с установленным основным производственным оборудованием, готовым к эксплуатации, но не работающим и без присутствия персонала в помещении;

«план отбора проб» – документально оформленный план, описывающий процедуры и методы отбора проб в контролируемых условиях среды, в котором определены место, частота и количество отбираемых проб;

«предел действия» – установленная релевантная величина (например, пределы по содержанию микроорганизмов или частиц в воздухе), в случае превышения которой должны быть инициированы соответствующее расследование и корректирующие действия на основе результатов этого расследования;

«программа мониторинга производственной среды» – документально оформленная программа, содержащая правила текущего мониторинга производственной среды по всем контролируемым

параметрам и включающая в себя план мероприятий при превышении результатов контроля уровня действия;

«стратегия контроля контаминации» (contamination control strategy (CCS)) – заранее спланированный комплекс мероприятий контроля микроорганизмов, эндотоксинов (пирогенов) и частиц, разработанный на основе имеющихся знаний в отношении продукта и процесса, который обеспечивает эффективность процесса и качество продукта. Контрольные мероприятия могут включать в себя параметры и характеристики, относящиеся к активной фармацевтической субстанции, вспомогательным веществам и компонентам продукта, рабочие условия производственных мощностей и оборудования, мероприятия внутрипроизводственного контроля, спецификации готового продукта, связанные с ними методики, а также частоту проведения мониторинга и контроля;

«точка контроля» – точка в чистом помещении, в которой выполняется контроль биозагрязнений и в которой опасность может быть предупреждена, устранена или снижена до допустимого уровня;

«уровень тревоги» – установленная релевантная величина (например, уровни содержания микроорганизмов или частиц в воздухе), предоставляющая возможность раннего предупреждения о потенциальном отклонении от обычных рабочих условий и валидированного состояния, но при этом является основанием для выполнения корректирующих действий, однако инициирует проведение детального анализа и последующих действий, необходимых для определения потенциальной проблемы. Уровни тревоги устанавливаются на основании имеющихся предшествующих данных и сведений по трендам квалификации и периодически пересматриваются. Уровень тревоги может основываться на ряде параметров, включая

нетипичные тренды, отдельные отклонения сверх установленного предела, а также повторяющиеся события;

«чистая зона» – зона с определенными стандартами по чистоте в отношении частиц и микроорганизмов, обычно содержащая несколько объединенных чистых помещений;

«чистое помещение» – помещение, спроектированное, обслуживаемое и контролируемое таким образом, чтобы предотвратить контаминацию лекарственных средств частицами и микроорганизмами. Под классом А понимается зона класса А;

«эксплуатируемое (функционирующее) состояние» – состояние, при котором монтаж чистого помещения завершен, системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха являются полностью работоспособными, оборудование установлено и функционирует в определенном производителем рабочем режиме с максимальным количеством присутствующего персонала, осуществляющего или имитирующего рутинную производственную деятельность.

III. Общие положения

1. Стратегия контроля контаминации

7. Стратегию контроля контаминации (CCS) следует применять на производственной площадке для определения критических точек контроля и оценки эффективности осуществляемых контрольных мероприятий (проектных, процедурных, технических и организационных), а также мероприятий мониторинга, осуществляемых для управления рисками для качества и безопасности лекарственных средств. Комбинированная стратегия контроля контаминации должна способствовать созданию устойчивой гарантии предотвращения

контаминации. Стратегия контроля контаминации (CCS) должна активно анализироваться и в случае необходимости обновляться, а также способствовать постоянному улучшению методов производства и контроля. Ее эффективность должна рассматриваться в рамках периодического обзора со стороны руководства.

8. Требования к производству стерильных лекарственных средств, предусмотренные приложением № 1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – приложение № 1 к Правилам производственной практики) (например, стратегия контроля контаминации, проектирование помещений, классификация чистых помещений, квалификация, валидация, мониторинг, технологическая одежда и ее использование), допускается использовать при производстве других видов продуктов, не являющихся стерильными (например, определенные жидкие лекарственные формы, кремы, мази и биологические промежуточные продукты с низкой бионагрузкой), но для которых важными считаются контроль и снижение контаминации микроорганизмами, частицами и эндотоксинами (пирогенами). Если производитель нестерильной продукции делает выбор в пользу использования требований, указанных в приложении № 1 к Правилам производственной практики, ему следует четко задокументировать, какие принципы использовались, а также продемонстрировать соответствие этим принципам.

9. Внедрение стратегии контроля контаминации на предприятии осуществляется в соответствии с блок-схемой согласно приложению № 1.

2. Микробиологический мониторинг производственной среды

10. Микробиологический мониторинг производственной среды (далее – мониторинг) предоставляет производителю ключевую информацию о соответствии условий производства установленным уровням микробной контаминации и позволяет предотвратить выпуск потенциально загрязненных лекарственных средств, а также предупредить возможность микробной контаминации в будущем за счет проведения анализа полученных данных и выявления неблагоприятных тенденций.

11. При построении системы мониторинга следует применять принципы управления рисками для качества.

12. Мониторинг должен быть достаточным, обоснованным и регулярным, что обеспечивает предоставление необходимой информации для демонстрации стабильности условий производственной среды в рамках установленных параметров, оценки эффективности процедур очистки и дезинфекции, а также для обнаружения изменений в типах микробиологической флоры (например, возникновение организмов, резистентных к применяемым режимам дезинфекции).

13. Для асептических процессов мониторинг следует проводить таким образом, который позволяет охватывать все вмешательства, временные эпизоды или любые эпизоды ухудшения (порчи) системы, а также избегать любых рисков, обусловленных вмешательством при осуществлении действий по мониторингу.

14. При выявлении отклонения от установленных параметров следует провести расследования в соответствии с утвержденной процедурой производителя.

15. Расследование должно быть достаточно полным для установления корневой причины и выработки необходимых корректирующих и предупреждающих действий (CAPA). Расследование, как минимум, включает в себя следующие действия:

а) обзор документации и записей по техническому обслуживанию, очистке и дезинфекции помещений (зон, оборудования);

б) оценка возникновения внештатных событий;

в) оценка влияния физических или эксплуатационных параметров (например, изменение температуры среды и (или) относительной влажности);

г) оценка статуса обучения персонала;

д) оценка эффективности применяемых дезинфицирующих средств и др.

16. Глубина расследования зависит от классификации отклонения (возможен разный подход при отклонении от тренда или превышении установленного максимального предела действия). В расследование следует включить оценку влияния на продукт, производимый в период идентификации отклонения (или период его возможного появления). По итогам расследования следует предпринять действия по исправлению или устранению наиболее вероятных причин микробной контаминации, а также действия, направленные на предупреждение возникновения подобных отклонений в будущем (CAPA). Производителю следует разработать и внедрить процедуры по проверке эффективности принятых корректирующих и предупреждающих действий (с определением их сроков, критериев).

17. Кроме изменения в уровне микробной контаминации объектов производственной среды, на изменения контролируемых условий может

указывать то, как часто обнаруживается достижение уровней тревоги и уровней действия.

18. Общее количество и виды выделяемых из производственной среды микроорганизмов (бактерий и грибов) зависят от множества факторов, включая географические и климатические условия.

19. Пути проникновения микроорганизмов в чистые помещения (зоны) многообразны. Среди них можно выделить следующие:

а) персонал (является наиболее частым источником микробной контаминации);

б) воздух производственных помещений;

в) вода и газы, используемые в производстве;

г) сырье (характер контаминации зависит от природы, условий хранения и переработки сырья);

д) упаковочные материалы;

е) инструменты, технологическое оборудование, устройства связи, емкости, тележки, оборудование для очистки и дезинфекции и др.

20. Сотрудников, осуществляющих отбор проб, следует обучить правилам отбора проб, требованиям по организации и проведению микробиологического контроля на производстве лекарственных средств.

21. При организации мониторинга рекомендуется дополнительно учитывать следующие аспекты:

а) выявляемые при контроле производственной среды микроорганизмы могут находиться в поврежденном состоянии, вызванном стрессовыми условиями, и, следовательно, могут трудно поддаваться восстановлению;

б) из-за специфичности микробиологических проб вопросы проведения отбора, транспортировки, хранения следует очень тщательно

проработать для предотвращения риска гибели (угнетения) или размножения микроорганизмов;

в) на уровень обнаружения микроорганизмов может влиять множество факторов. Одинаковые объемы проб, отобранные с помощью разных методов и питательных сред, могут продемонстрировать разный уровень микробной контаминации;

г) по результатам исследования установлено, что при мониторинге поверхностей степень извлечения микроорганизмов может составлять < 50 %, даже при использовании относительно высоких уровней инокулята на стандартизированных чашках. В реальных производственных условиях, в которых микроорганизмы подвергаются различным уровням стрессового воздействия, степень извлечения может быть ниже;

д) мониторинг не способен доказать отсутствие микробного загрязнения. Ложное ощущение безопасности не должно возникать из-за нечастого обнаружения микробной контаминации. Отсутствие роста колоний при испытании пробы может свидетельствовать о том, что рост не был обнаружен, так как полученный результат ниже предела обнаружения используемой аналитической системы. Но это не означает, что производственная среда абсолютно не содержит микробных загрязнений.

3. Программа микробиологического мониторинга производственной среды

22. Производителю следует разработать программу микробиологического мониторинга производственной среды, определяющую объекты контроля и устанавливающую требования к

порядку микробиологического контроля производства (далее – программа мониторинга).

23. Программа мониторинга разрабатывается в соответствии с принципами управления рисками для качества на основании результатов квалификации чистых помещений (зон) и валидации очистки оборудования (далее – квалификация (валидация)) и включает в себя:

а) порядок текущего микробиологического контроля;

б) объекты и точки контроля;

в) периодичность отбора проб;

г) максимальные допустимые пределы действия, а также уровни тревоги и действия;

д) методы контроля;

е) периодичность и порядок оценки трендов;

ж) порядок действий, предпринимаемых в случае выявления неблагоприятных тенденций или отклонений;

з) порядок ведения записей по мониторингу;

и) процедуру подтверждения эффективности функционирования программы мониторинга и порядок использования и передачи полученных данных.

24. Определенный по итогам квалификации (валидации) и проведенного анализа рисков объем мониторинга, включенный в программу мониторинга, следует сохранять в течение установленного периода времени (не более 1 года), если отсутствуют неблагоприятные тенденции или отклонения.

25. По истечении установленного периода проводится обзор трендов результатов мониторинга и анализ результатов программы мониторинга.

26. В случае отсутствия необходимости изменений, мониторинг продолжает осуществляться в том же объеме. При этом необходимость пересмотра программы мониторинга определяется с учетом результатов последующих обзоров трендов за установленный период, результатами расследования выявленных отклонений, а также при реализации изменений.

27. Если при обзоре трендов результатов мониторинга и анализе программы мониторинга выявлена необходимость изменения (количество (локализация) точек контроля, периодичность отбора проб и др.), проводится анализ рисков, по итогам которого вносятся изменения в программу мониторинга и устанавливается новый объем мониторинга на следующий период (не более 1 года). По истечении установленного периода проводится обзор трендов результатов микробиологического контроля и анализ программы мониторинга.

28. Все действия по изменению программы мониторинга проводятся через систему контроля изменений.

IV. Выбор точек контроля

29. Во время ввода в эксплуатацию производственных помещений (зон) и оборудования производителем проводится квалификация чистых помещений (зон) и валидация очистки оборудования. Для проведения квалификации (валидации) следует определить точки контроля, в которых будут отбираться пробы для микробиологических испытаний. Точки контроля устанавливаются на основании результатов анализа рисков. Степень риска для качества определяют исходя из особенностей производства, требований к уровню его микробиологической чистоты.

1. Выбор точек контроля для квалификации чистых помещений (зон)

30. Для определения локализации и количества точек контроля при проведении квалификации в чистых помещениях (зонах) допускается использовать метод сетки, согласно приложению № 2.

31. При проведении анализа рисков с целью выбора точек контроля для квалификации чистых помещений (зон) учитываются в том числе следующие факторы (но не ограничиваются ими):

а) применимость для выбора точек контроля метода сетки;

б) критичность процесса, который проводится в чистом помещении (зоне);

в) допустимый уровень микробной контаминации продукта;

г) уровень микробной контаминации исходного сырья и возможность его влияния на чистоту помещений (зон);

д) зоны контакта производственной среды с открытым продуктом;

е) длительность производственных процессов в данном помещении (зоне);

ж) зоны помещения, где в наибольшей степени осуществляет работы персонал;

з) количество сотрудников, время пребывания в помещении, степень активности при выполнении работ;

и) труднодоступные для очистки и дезинфекции объекты;

к) частота проведения очисток (дезинфекций);

л) стадия (операция) производственного процесса, являющаяся наиболее критичной с точки зрения риска микробной контаминации продукта;

м) потоки движения персонала, материалов, отходов;

н) профиль движения воздушных потоков (приток-вытяжка), проектное решение системы вентиляции и кондиционирования (классификация фильтров, HEPA-фильтры в каждом помещении или только на поступлении воздуха в зону производства, профиль перепада давления);

о) проект чистых помещений (площадь, дизайн (наличие зон скопления пыли и иных загрязнений), количество дверей, смежные помещения, сквозные отверстия из одного помещения в другое и др.);

п) используемые материалы поверхностей (нержавеющая сталь, стекло, ПВХ-панели и др.) с точки зрения риска формирования микротрещин;

р) возможность нарушения при отборе проб на данном участке производственного процесса (риск сбора ошибочных данных или загрязнение продукта);

с) осуществление отбора проб в процессе производства или необходимость проведения отбора проб в конце смены или после окончания критических технологических операций.

2. Выбор точек контроля для валидации очистки оборудования

32. При проведении анализа рисков с целью выбора точек контроля для валидации очистки оборудования учитываются в том числе следующие факторы (но не ограничиваются ими):

а) контакт с продуктом;

б) дизайн оборудования: наличие стыков, труднодоступных для очистки мест, наличие узких мест, длинных шлангов и пр.;

в) применение CIP-мойки или ручная мойка;

г) частота проведения очисток и дезинфекций;

д) продолжительность производственных кампаний.

33. Для выбора точек контроля для валидации очистки оборудования допускается применять метод сетки, если позволяет конструкция оборудования и известна его площадь.

34. Определение точек контроля для рутинного мониторинга производственной среды осуществляется в соответствии с принципами управления рисками для качества на основании результатов, проведенной квалификации (валидации). Количество точек контроля при квалификации (валидации), как правило, является расширенным. Результаты квалификации могут указывать на необходимость оптимизации объема мониторинга, и количество точек контроля для рутинного мониторинга может быть уменьшено.

35. В процессе производства точки контроля (например, поверхностей) могут меняться.

36. Выбранные точки контроля допускается разделять по степени присущего им риска на критические, точки среднего и низкого риска. В дальнейшем такое деление используют при разработке плана отбора проб, установлении периодичности мониторинга, обосновании уровня тревоги и уровня действия по микробиологическому загрязнению в данных точках.

37. Во избежание перепутывания точек отбора (особенно при контроле поверхностей) рекомендуется указывать их на схемах с обозначенным технологическим оборудованием, передаточными окнами и дверями или использовать фотографии объектов контроля с указанием точек контроля.

Такие схемы могут быть полезными при разработке планов отбора проб и определении маршрутов передвижения персонала, выполняющего отбор проб, в чистых помещениях (зонах).

38. Допускается для идентификации точек контроля в местах отбора проб на технологическом оборудовании и в помещениях использовать специально изготовленные этикетки, которые гарантированно могут подвергаться многократным обработкам дезинфицирующими средствами. Пример идентификации приведен на рисунке 1.



Рисунок 1. Идентификация точек контроля при помощи этикеток

V. Методы контроля

39. Для мониторинга используют качественные, полуколичественные и количественные методы, позволяющие определить микробиологическое загрязнение в производственной среде. Для рутинного мониторинга используют те же методы, что и при первичной квалификации (валидации) объектов контроля.

40. Производителю следует валидировать применяемые методы. Валидация включат в себя как минимум стандартизацию отбора проб (порядок взятия, тип пробоотборных устройств) и времени инкубации, определение степени извлечения с различного типа поверхностей с приемлемой сходимостью результатов. Следует установить критерии для

ревалидации (новые методы отбора, виды поверхностей, типы пробоотборных устройств и др.).

41. Вопрос принятия соответствующих альтернативных систем мониторинга (например, систем с использованием быстрых методов) рассматривается производителями для ускорения процесса обнаружения проблем, связанных с микробиологической контаминацией, а также для снижения рисков для продукта. Такие быстрые или автоматизированные методы мониторинга могут применяться после того, как в ходе валидации была продемонстрирована их эквивалентность установленной методологии или превосходство над ней.

42. В случае, если используются иные или новые технологии, представляющие результаты в единицах, отличных от КОЕ, производителю следует предоставить научное обоснование используемых пределов и по возможности связать их с КОЕ.

43. Методы отбора проб не должны создавать риск микробного загрязнения для производственных операций.

44. В случае если осуществляются асептические операции, используемый метод отбора проб следует обосновать в рамках стратегии контроля контаминации. Следует продемонстрировать, что он не оказывает негативного влияния на воздушные потоки в зонах классов А и В. Мониторинг поверхностей чистых помещений (зон) и оборудования следует проводить после завершения критической операции.

45. Выбранное время инкубации проб должно быть оптимальным исходя из необходимости оперативного получения результатов микробиологических испытаний и необходимого времени на восстановление поврежденных микроорганизмов и микроорганизмов с угнетенными физиологическими функциями.

46. Универсальными условиями инкубации проб, необходимыми для роста и образования колоний микроорганизмов, присутствующих в производственной среде, пригодными в большинстве случаев, являются:

для аэробных бактерий – температура (32,5 ± 2,5) °С и время инкубации от 48 ч до 72 ч;

для дрожжевых и плесневых грибов – температура (22,5 ± 2,5) °С и время инкубации от 5 до 7 суток.

Допускается применение иных, более коротких сроков инкубации, которые производителю следует обосновать результатами валидации.

При этом следует учитывать, что при сокращении сроков инкубации существует риск получения заниженных результатов испытаний (например, для медленнорастущих микроорганизмов с угнетенными физиологическими функциями или в случае взаимного подавления роста микроорганизмов).

47. Допускается использовать универсальную питательную среду для контроля аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) (например, соево-казеиновый/триптиказо-соевый агар или соево-казеиновый /триптиказо-соевый бульон). Режим инкубации универсальной питательной среды следует подобрать на основе результатов анализа рисков в зависимости от вида микроорганизмов, которые предполагается выделить из производственной среды, и валидировать.

48. Примеры режимов инкубации:

инкубация 48 – 72 ч при температуре (22,5 ± 2,5) °С, с последующей перестановкой на режим 48 – 72 ч при температуре (32,5 ± 2,5) °С обеспечивает рост поврежденных и (или) медленнорастущих микроорганизмов. При обратной последовательности температурных

режимов обнаружение поврежденных или медленнорастущих микроорганизмов может быть затруднительным;

инкубация 48 – 72 ч при температуре (32,5 ± 2,5) °С, с последующей перестановкой на режим 48 – 72 ч при температуре (22,5 ± 2,5) °С обеспечивает быстрый рост кокковой флоры.

1. Время хранения и транспортировки отобранных проб

49. Микробиологическое состояние пробы не должно меняться за промежуток времени между отбором пробы и проведением испытания. Время транспортировки и (или) хранения проб должно быть минимальным и определено валидацией.

2. Методы контроля воздуха

50. Микробиологический мониторинг воздуха проводится с использованием комбинации седиментационного (пассивного) и аспирационного (активного) методов отбора проб воздуха. Периодичность комбинации устанавливается на основе анализа рисков.

51. Если осуществляются асептические операции, требующие обеспечение непрерывного микробиологического мониторинга, для аспирационного метода возможно применение оборудования, обеспечивающего отбор проб воздуха во время всего производственного процесса. При отсутствии такого оборудования следует применять частоту отбора проб, установленную на основе анализа рисков, например:

а) выборка в коротких интервалах времени (начало, середина и конец процесса асептического наполнения);

б) отбор во время критических вмешательств, асептическая сборка оборудования и др.

Седиментационный метод

52. Седиментационный метод основан на оседании аэрозольных частиц с имеющимися на них микроорганизмами из воздуха производственной среды на горизонтальную поверхность питательной среды в течение определенного периода времени экспозиции.

53. Седиментационные чашки (питательная среда в чашках Петри) подвергаются воздействию производственной среды не более 4 часов. Для зон классов А и В – подвергаются воздействию в течение всего времени осуществления операций (включая настройку оборудования) и заменяются в соответствии с требованиями не позднее чем через 4 часа. Время экспозиции следует основывать на валидации, включая исследования восстановления. Время экспозиции не должно оказывать негативного влияния на пригодность используемых сред.

54. Отдельные седиментационные чашки могут подвергаться экспозиции менее 4 часов. В этом случае, при наличии роста колоний микроорганизмов, пересчет на 4 часа производить не требуется, так как максимальные пределы действия, указанные в приложении № 1 к Правилам производственной практики следует интерпретировать как пределы для воздействия до 4 часов.

55. Преимущества седиментационного метода в простоте использования. Главными недостатками метода являются выявление только больших быстрооседающих живых частиц, неопределенность в объеме отобранной пробы, сильное влияние скорости и направления воздушного потока по отношению к поверхности среды на результат теста. Фактически данный метод является полуколичественным.

Применение данного метода целесообразно только в сочетании с активным методом контроля микробной контаминации воздуха.

Аспирационный метод

56. Аспирационный метод позволяет определить число микроорганизмов в 1 $м^3$ с использованием специального оборудования (аспираторов), подлежащего периодической калибровке или поверке.

57. Поскольку разные приборы для отбора проб различаются между собой, производителю следует провести оценку общей пригодности устройства для отбора проб в конкретных производственных условиях до его ввода в эксплуатацию (скорость (объемный расход), продолжительность и время отбора, объем отобранной воздушной пробы и др.)

58. В зависимости от вида устройства для отбора проб при обработке полученных результатов может потребоваться применение статистической поправки для определения наиболее вероятного числа микроорганизмов в пробе (поправка Феллера). Обычно информация о допустимости применения такой поправки указана в руководстве по эксплуатации устройства.

59. Устройство для отбора проб следует выбирать исходя из особенностей зоны, где оно будет применяться, с учетом факторов, изложенных в ГОСТ ИСО 14698-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биозагрязнений. Часть 1. Общие принципы и методы».

60. В каждой контрольной точке отбирают пробы в две чашки Петри – одна с питательной средой для выращивания бактерий и одна с питательной средой для выращивания грибов.

61. В случае использования универсальной питательной среды допускается производить отбор проб в контрольной точке на одну чашку.

62. Объем пробы воздуха, отбираемой в помещениях класса A и B, должен составлять не менее 1 $м^3$, в классах чистоты C и D допускается сокращение объема отбора пробы и проведение соответствующих перерасчетов полученных результатов на объем 1 $м^3$.

3. Методы контроля поверхностей

63. При мониторинге поверхностей отбор проб проводится методом контактных пластин (метод реплик или отпечатков) с использованием чашек Петри (Родака) диаметром 55 мм (контактных пластин известной площади) или методом смыва с использованием стерильных тампонов (свабов). Используемый метод отбора проб следует обосновать.

64. Для микробиологического мониторинга перчаток персонала следует использовать метод отпечатка (5 пальцев, с обеих рук) или метод смыва с использованием стерильных тампонов (свабов). Используемый метод отбора проб следует обосновать.

65. При контроле микробной контаминации поверхностей, которые могут содержать остаточные количества дезинфицирующих средств, антимикробных препаратов (например, антибиотиков), для предотвращения риска подавления роста микроорганизмов, вызванного действием различных химических веществ, рекомендуется применять среды, содержащие нейтрализаторы. Если в качестве нейтрализаторов используются вещества, не указанные в Фармакопее Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза), или концентрация используемых фармакопейных нейтрализаторов отличается от концентрации, указанной в Фармакопее

Союза, применимость таких нейтрализаторов и эффективность нейтрализации химических веществ (в той концентрации, которая фактически имеется на контролируемых поверхностях) следует подтвердить при валидации методик контроля микробной контаминации поверхностей.

Метод контактных пластин

66. Сущность метода контактных пластин заключается в следующем: контактные пластины с агаризованной питательной средой прикладывают к исследуемой поверхности и выдерживают в течение 3 – 5 секунд (время контакта) при одинаковом давлении на исследуемую поверхность, при этом контактные пластины, используемые на плоских поверхностях, не допускается поворачивать. При практическом обучении персонала силу давления можно продемонстрировать, используя весы (показания весов при этом ориентировочно должны быть около 400 г). Для стандартизации отбора проб контактным методом допускается использовать специализированное оборудование (например, специализированные аппликаторы для контактных пластин, позволяющие стандартизировать силу давления).

67. После проведенного отбора пробы контролируемую поверхность следует очистить от остатков питательной среды и продезинфицировать.

Метод смыва тампоном (свабом)

68. Сущность метода заключается в смыве тампоном (свабом), увлажненным стерильной средой, участка контролируемой поверхности (далее по тексту – площадь смыва).

69. Площадь смыва может варьироваться от 25 до 100 см^2. Площадь смыва зависит от критичности объекта контроля, класса чистоты помещения (зоны), площади контролируемого объекта, ожидаемого уровня микробной контаминации и др. Производителю следует самостоятельно выбрать значение площади смыва в пределах 25 – 100 см^2, основываясь на принципах управления рисками для качества, а также учитывая процент извлечения, установленный при валидации метода смыва.

70. В качестве среды для увлажнения тампона (сваба) следует использовать фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном (pH 7.0) или 0,9 % раствор натрия хлорида (физиологический раствор) или иную допустимую среду промышленного производства, поставляемую в пробирках со стерильными тампонами (свабами).

71. Объем стерильной среды в пробирке.

При посеве смыва на питательную среду поверхностным методом (штрихом) объем стерильной среды в пробирке должен быть достаточным только для увлажнения тампона (сваба) (1 – 2 мл). Не допускается после отбора смыва погружать тампон (сваб) в стерильную среду, содержащуюся в пробирке.

При посеве смыва глубинным методом объем стерильной среды в пробирке должен быть достаточным для ополаскивания тампона (сваба) (2 – 10 мл). При интерпретации результатов необходимо учитывать объем, взятый для посева, и общий объем среды в пробирке. Например, при посеве 1 мл смывной жидкости, полученной путем ополаскивания тампона в 10 мл стерильной среды, следует провести пересчет, умножив полученный результат на 10.

72. Техника взятия смыва.

На месте взятия смыва тампон (сваб), наклонив пробирку, увлажняют стерильной средой, содержащейся в пробирке. Смыв производят тампоном (свабом), расположенным под наклоном к контролируемой поверхности, как показано на рисунке 2, тщательно протирая поверхность аккуратными движениями близко расположенными линиями-штрихами, исключая просветы между штрихами. Затем такими же движениями производят смыв в направлении, перпендикулярном предыдущему направлению (как показано на рисунке 3).

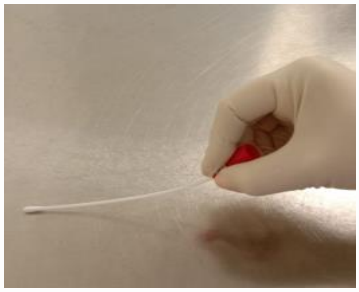


Рисунок 2. Расположение тампона (сваба) при выполнении смыва.

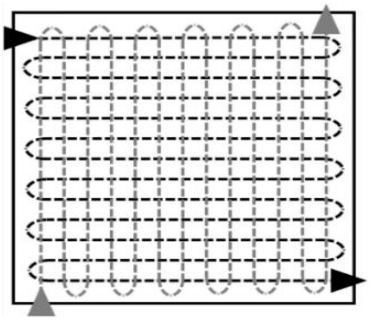


Рисунок 3. Направление движений тампона (сваба) при выполнении смыва.

73. Поверхностный метод посева (штрихом).

До начала посева тампон (сваб) должен оставаться влажным. Посев осуществляется влажным тампоном по всей поверхности агара в чашке Петри параллельными близко расположенными линиями в одном

направлении, не меняя степень нажатия, но прокручивая тампон (сваб) вдоль оси. Каждое новое движение не должно перекрывать предыдущее, как показано на рисунке 4.

Следует учитывать, что результат может зависеть от техники исполнения: угол наклона тампона (сваба), сила давления на тампон, количество сделанных штрихов и др.

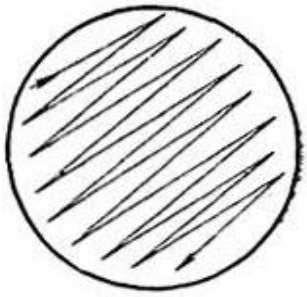


Рисунок 4. Направление движений тампона (сваба) при выполнении посева.

74. Глубинный метод посева.

Перед проведением посева тампон (сваб) тщательно ополаскивают с целью извлечения микроорганизмов в смывную жидкость. Посев производят глубинным методом согласно требованиям Фармакопеи Союза.

В случае подтвержденного валидацией ингибирующего воздействия остаточного количества антимикробного вещества, попадающего в смывную жидкость при отборе пробы, которое не удалось устранить другими методами, рекомендуется использовать метод мембранной фильтрации.

75. Метод отпечатка.

Отбор проб производится с обеих рук. Для каждой руки используется 1 контактная пластина или чашка Петри. Для микробиологического мониторинга рук в перчатках следует поочередно сделать отпечатки пяти пальцев обеих рук на поверхность агара

(контактной пластины или чашки Петри). Чтобы касание было полным, поочередно сделать касание не менее 5 секунд каждым пальцем обеих рук по поверхности агара таким образом, чтобы отпечатки не накладывались друг на друга (как показано на рисунке 5).

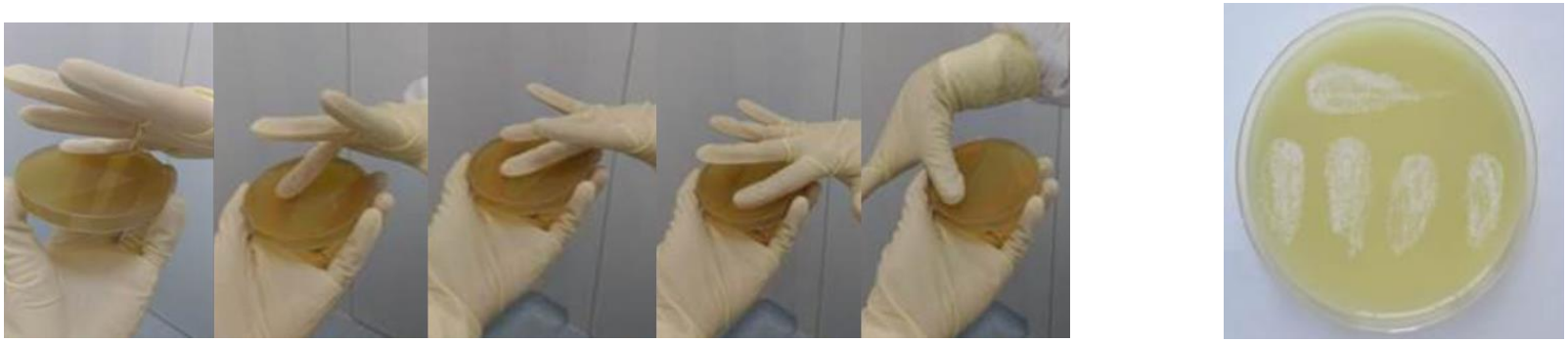


Рисунок 5. Техника отбора проб методом отпечатка.

VI. Периодичность контроля

76. Задачей микробиологического мониторинга является своевременное выявление отклонения и вероятного пути загрязнения контролируемых объектов производственной среды, при котором обеспечивается возможность внедрения своевременных и эффективных мероприятий, предупреждающих загрязнение продукта. Периодичность отбора проб, установленная программой мониторинга, должна обеспечивать выполнение данной задачи.

77. Периодичность мониторинга в помещениях класса А и В производства стерильных лекарственных средств установлена в приложении № 1 к Правилам производственной практики. Производителю следует придерживаться установленной периодичности мониторинга. Изменять периодичность допускается только в сторону ужесточения.

78. Если осуществляются асептические операции, мониторинг также должен проводиться внутри чистых помещений (зон), когда не осуществляются обычные производственные операции (например, перед началом производства, при завершении серии, а также после периода остановки).

79. Для объектов с меньшей степенью критичности производитель самостоятельно устанавливает периодичность микробиологического контроля в соответствии с принципами управления рисками для качества. Установленную периодичность следует документально обосновать.

80. При определении периодичности отбора проб следует учитывать результаты микробиологического контроля производственной среды за прошедший период.

81. Периодичность проведения микробиологического мониторинга может значительно варьироваться в зависимости от следующих факторов (но не ограничиваться ими):

а) тип производимого продукта;

б) длительность производственных кампаний;

в) планировочные и технологические решения;

г) степень вмешательства человека в процесс (технологический процесс, включающий ручные операции, имеет повышенный риск контаминации продукта, в этих случаях частоту проведения текущего контроля следует увеличить);

д) использование финишной стерилизации;

е) интенсивность производства;

ж) возраста предприятия;

з) уровень технического обслуживания;

и) уровень квалификации персонала;

к) уровень загруженности персонала;

л) данные контроля предшествующего периода.

82. Кроме того, изменения в частоте отбора проб, будь то временные или постоянные, могут потребоваться на основании изменений в регуляторных требованиях, развития микробиологических знаний, приобретения нового оборудования или строительства новых помещений и др.

83. Микробиологический контроль производственных помещений (зон) проводится как в эксплуатируемом, так и в оснащенном состоянии. Контроль помещений (зон) в оснащенном состоянии позволяет контролировать качество генеральных очисток, оценивать работу системы воздухоподготовки без нагрузки. Периодичность контроля помещений (зон) в оснащенном состоянии устанавливается на основании

оценки рисков с учетом назначения помещений (зон), критичности производимых в них операций и др.

Мониторинг помещений (зон) и оборудования не проводится:

а) во время проведения очисток;

б) при наличии этикетки на помещении или на оборудовании «Требуется очистка», «Ремонт»;

в) при проведении технического обслуживания.

1. Периодичность и методы контроля для производителей стерильных лекарственных средств

Таблица 1

Периодичность и методы контроля воздуха

Класс	Периодичность и методы контроля
A	непрерывный мониторинг класса А с использованием комбинации седиментационного и аспирационного методов следует осуществлять на протяжении всей продолжительности критического процесса, включая сборку оборудования (асептической установки) и сам критический процесс. Для производств с финишной стерилизацией периодичность устанавливается на основании анализа рисков. Аналогичный подход следует рассмотреть для помещений класса В исходя из риска воздействия на асептический процесс. Периодичность комбинации седиментационного и аспирационного методов устанавливается на основании анализа рисков
B	
C	от ежедневного до ежемесячного отбора проб (в зависимости от критичности). Седиментационный и аспирационный методы в комбинации с периодичностью, установленной на основании анализа рисков
D	от еженедельного до одного раза в квартал (в зависимости от критичности). Седиментационный и аспирационный методы в комбинации с периодичностью, установленной на основе анализа рисков

Таблица 2

Периодичность и методы контроля поверхностей

Объект контроля (объекты (точки) контроля устанавливаются производителем на основании результатов анализа рисков)	Периодичность и методы контроля
Класс А	
Поверхности оборудования. Рабочие поверхности	в отношении асептических процессов – после окончания критической технологической операции. В отношении производств с финишной стерилизацией периодичность устанавливается на основе анализа рисков. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Поверхности помещения	после окончания критической технологической операции. Для производств с финишной стерилизацией периодичность устанавливается на основе анализа рисков. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Полы	от ежедневного до ежемесячного (в зависимости от критичности). Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Класс В	
Поверхности оборудования. Рабочие поверхности	после окончания критической технологической операции и (или) во время такой операции, если риск, вызываемый отбором проб, минимален. Для производств с финишной стерилизацией периодичность отбора проб устанавливается на основе анализа рисков. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Поверхности помещения	после окончания критической технологической операции или во время такой операции, если риск, вызываемый отбором проб, минимален.

Объект контроля (объекты (точки) контроля устанавливаются производителем на основании результатов анализа рисков)	Периодичность и методы контроля
	для производств с финишной стерилизацией периодичность отбора проб устанавливается на основе анализа рисков. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Полы	от еженедельного до ежемесячного (в зависимости от критичности) в эксплуатируемом состоянии. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Класс C	
Поверхности оборудования. Рабочие поверхности	от еженедельного до ежемесячного (в зависимости от критичности) в эксплуатируемом состоянии. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Поверхности помещения	от еженедельного до ежемесячного (в зависимости от критичности) в эксплуатируемом состоянии. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Полы	от еженедельного до ежемесячного (в зависимости от критичности) в эксплуатируемом состоянии. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Класс D	
Поверхности оборудования. Рабочие поверхности	от еженедельного до одного раза в квартал (в зависимости от критичности) в эксплуатируемом состоянии. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Поверхности помещения	от ежемесячного до одного раза в квартал (в зависимости от критичности) в эксплуатируемом состоянии. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)

Объект контроля (объекты (точки) контроля устанавливаются производителем на основании результатов анализа рисков)	Периодичность и методы контроля
Полы	от ежемесячного до одного раза в квартал (в зависимости от метода контактных пластин и (или) метода смыва тампоном (свабом)

Таблица 3

Периодичность и методы контроля перчаток и технологической одежды персонала

Объект контроля (точки контроля устанавливаются производителем на основании результатов анализа рисков)	Периодичность и методы контроля
Класс А	
Перчатки	после выполнения критической технологической операции. При каждом выходе из чистой зоны класса А. Метод отпечатка перчатки (5 пальцев с обеих рук). Для отбора проб с труднодоступных мест (между пальцами) допустимо применять метод смыва тампоном (свабом)
Предплечья	при каждом выходе из чистой зоны класса А. После выполнения критической технологической операции каждым сотрудником, если операции осуществляются вручную. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Капюшон (вокруг маски), лоб, верхняя передняя часть комбинезона	
Класс В	
Перчатки	в каждой серии после выполнения критических технологических операций. При каждом выходе из чистого помещения класса В.

Объект контроля (точки контроля устанавливаются производителем на основании результатов анализа рисков)	Периодичность и методы контроля
	Метод отпечатка перчатки (5 пальцев, с обеих рук). Для отбора проб с труднодоступных мест (между пальцами) допустимо применять метод смыва тампоном (свабом)
Предплечья	при каждом выходе из чистого помещения класса B (перчатки и одежда). Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Капюшон (вокруг маски), лоб, верхняя передняя часть комбинезона	
Класс C	
Предплечья	не реже одного раза в полгода. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Верхняя передняя часть комбинезона, лоб	
Класс D	
Предплечья	не реже одного раза в полгода. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
Верхняя передняя часть комбинезона, лоб	

84. В оценку рисков следует включить оценку точки и частоту мониторинга персонала на основании осуществляемых операций, а также близости к критическим зонам. Мониторинг также включает в себя периодический отбор проб с персонала в ходе производственного процесса.

85. Если после критических вмешательств проводится мониторинг перчаток, верхнюю пару перчаток следует менять перед возобновлением (продолжением) операции или действия.

86. Если после осуществления критических вмешательств требуется проведение мониторинга одежды, следует сменить одежду перед продолжением операции или действия в чистом помещении.

87. Если в зонах A и B операции осуществляются вручную (например, асептическое приготовление или наполнение), то повышенный риск микробной контаминации должен контролироваться посредством микробиологического мониторинга одежды, оптимальную методику, частоту и периодичность которого следует обосновать в стратегии контроля контаминации.

88. В случае необходимости осуществления нескольких последовательных вмешательств в зону класса A при сборке оборудования или проведении ремонтных работ мониторинг технологической одежды и перчаток персонала следует проводить после завершения всех последовательных вмешательств.

89. При производстве асептических лекарственных средств следует оценить необходимость проведения мониторинга:

а) после значительных вмешательств в зону класса A (например, проникновение в нее рук и верхней части туловища персонала). Контролируются перчатки и, как минимум, 4 точки верхней части технологической одежды (маска (капюшон), верхняя передняя часть комбинезона, рукава);

б) после незначительных вмешательств в зону класса A (только проникновение в нее предплечий (рукавов) и кистей (перчаток)). Допускается контроль только перчаток.

Периодичность и методы контроля для производителей нестерильных лекарственных средств

Таблица 4

Периодичность и методы контроля воздуха

Класс	Периодичность и методы контроля
C	от еженедельного до ежемесячного отбора проб (в зависимости от критичности).

Класс	Периодичность и методы контроля
	Седиментационный и аспирационный методы в комбинации с периодичностью, установленной на основе анализа рисков
D	от еженедельного до 1 раза в квартал (в зависимости от критичности). Седиментационный и аспирационный методы в комбинации с периодичностью, установленной на основе анализа рисков

Таблица 5

Периодичность и методы контроля поверхностей

<table>
<tr><td colspan="2">Объект контроля (объекты (точки) контроля устанавливаются производителем на основе результатов анализа рисков)</td><td>Периодичность и методы контроля</td></tr>
<tr><td colspan="3">Класс C</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Поверхности оборудования</td><td>прямой контакт с продуктом</td><td rowspan="4">от еженедельного до ежемесячного (в зависимости от критичности).
Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)</td></tr>
<tr><td>отсутствие контакта с продуктом</td></tr>
<tr><td colspan="2">Рабочие поверхности</td></tr>
<tr><td colspan="2">Поверхности помещения</td></tr>
<tr><td colspan="3">Класс D</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Поверхности оборудования</td><td>прямой контакт с продуктом</td><td>от еженедельного до ежемесячного (в зависимости от критичности).
Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)</td></tr>
<tr><td>отсутствие контакта с продуктом</td><td rowspan="3">от еженедельного до 1 раза в квартал (в зависимости от критичности).
Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Рабочие поверхности</td></tr>
<tr><td colspan="2">Поверхности помещения</td></tr>
</table>

Таблица 6

Периодичность и методы контроля перчаток
и технологической одежды персонала

Объект контроля (точки контроля устанавливаются производителем на основании результатов анализа рисков)	Периодичность и методы контроля
	Класс C
Перчатки	необходимость и периодичность контроля устанавливаются на основе анализа рисков. Метод отпечатка (5 пальцев). Для отбора проб с труднодоступных мест допускается применять метод смыва тампоном (свабом)
Технологическая одежда (предплечья, верхняя передняя часть комбинезона на уровне выполнения производственных операций)	не реже 1 раза в квартал. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)
	Класс D
Перчатки	необходимость и периодичность контроля устанавливаются на основании анализа рисков. Метод отпечатка (5 пальцев). Для отбора проб с труднодоступных мест допускается применять метод смыва тампоном (свабом)
Технологическая одежда (предплечья, верхняя передняя часть комбинезона на уровне выполнения производственных операций)	не реже 1 раза в 6 месяцев. Метод контактных пластин и (или) метод смыва тампоном (свабом)

VII. Максимальные пределы действия

90. Максимальные пределы действия для микробной контаминации объектов производственной среды установлены в соответствии с приложением № 1 к Правилам производственной практики.

91. Для определения максимальных пределов действия для объектов (методов контроля), не указанных в приложении № 1 к Правилам производственной практики, следует применять статистические методы расчета на основе предшествующих данных (согласно приложению № 3).

92. В целях определения максимальных пределов действия при использовании метода смыва тампоном (свабом) допускается применение пересчетного коэффициента, определенного в результате валидации метода смыва тампоном (свабом) по отношению к методу контактных пластин. При этом пересчетный коэффициент применяется только для валидированных условий (используемые питательные среды, типы тампонов и др.).

93. Максимальные пределы действия для оснащенного состояния устанавливаются производителем самостоятельно на основе анализа рисков и предшествующих данных.

VIII. Уровни тревоги и действия

94. Уровни тревоги и действия для объектов мониторинга устанавливаются индивидуально, на основе результатов квалификации (валидации) и анализа имеющихся предшествующих данных текущего мониторинга с учетом установленных в приложении № 1 к Правилам производственной практики максимальных пределов действия для микробной контаминации.

95. Корректно установленные уровни тревоги и действия позволяют обеспечить раннее выявление неблагоприятных тенденций.

96. Существуют разные пути интеграции уровней тревоги и действия в программу мониторинга. В одном случае, максимальный предел действия дополняется уровнем тревоги, установленном на основе предшествующих данных. В другом случае, максимальный предел действия дополняется двумя контрольными уровнями – уровнем тревоги и уровнем действия.

97. В отношении критических производственных помещений (зон) асептического процесса целесообразно использовать 1 значение контрольного уровня, которое одновременно является уровнем тревоги и уровнем действия.

98. Применение уровней тревоги и действия следует осуществлять в соответствии с письменной процедурой. Для обеспечения постоянства в анализе уровней тревоги и (или) действия, необходимо заранее определить порядок их расследования и (или) предпринимаемых корректирующих действий. Записи должны свидетельствовать о том, что любое превышение указанных уровней было оценено и проведено соответствующее последующее наблюдение.

1. Определение числовых значений уровней тревоги и действия при отсутствии предшествующих данных

99. На начальном этапе, при отсутствии предшествующих данных, уровни тревоги и действия могут быть определены как процент от максимального предела действия на основе анализа рисков с учетом результатов квалификации (валидации).

Возможные значения уровней тревоги и действия, полученные на основе анализа рисков, приведены в таблицах 7 и 8 и могут быть уточнены по результатам квалификации (валидации).

Таблица 7

Возможные значения уровней тревоги и действия

Класс	Максимальные пределы действия	Уровень действия (75 % от максимального предела действия)	Уровень тревоги (50 % от максимального предела действия)
Воздух (седиментация, КОЕ/4 ч)			
B	5	4	3
C	50	38	25
D	100	75	50
Воздух (аспирация, КОЕ/м^3)			
B	10	8	5
C	100	75	50
D	200	150	100
Поверхности (контактные пластины (диаметр – 55 мм), КОЕ/пластина)			
B	5	4	3
C	25	19	13
D	50	38	25

Таблица 8

Возможные значения уровней тревоги и действия

Класс	Максимальные пределы действия	Уровень действия (50 % от максимального предела действия)	Уровень тревоги (25 % от уровня действия)
Воздух (седиментация, КОЕ/4 ч)			
B	5	3	1
C	50	25	6
D	100	50	13
Воздух (аспирация, КОЕ/м^3)			
B	10	5	1
C	100	50	13
D	200	100	25
Поверхности (контактные пластины (диаметр – 55 мм), КОЕ/пластина)			
B	5	3	1

Класс	Максимальные пределы действия	Уровень действия (50 % от максимального предела действия)	Уровень тревоги (25 % от уровня действия)
C	25	13	3
D	50	25	6

2. Определение числовых значений уровней тревоги и действия на основе накопленных предшествующих данных

100. Уровни тревоги и (или) уровни действия определяются статистически на основе накопленных предшествующих данных. При таком подходе возможны случайные отклонения от этих уровней на частотах, характерных для конкретной математической модели, используемой при их расчете.

101. Для мониторинга процессов и определения уровней тревоги и действия используются различные статистические инструменты, при выборе которых следует учитывать их пригодность к анализу микробиологических данных, имеющих следующие критические признаки:

обычно не имеют нормального распределения;

часто содержат много нулевых значений;

обладают высокой вариабельностью;

сильно рассеяны;

имеют в некоторых случаях только небольшое количество доступных для анализа данных (например, когда применяется выборочный контроль).

102. Приемлемые варианты статистических инструментов для обработки результатов мониторинга для определения числовых значений уровней тревоги и действия приведены в приложении № 3.

103. В целях исключения слишком высоких значений уровней тревоги и действия при расчете с использованием статистических методов следует исключать данные, превышающие максимальные пределы действия.

104. Рассчитанные контрольные уровни следует пересматривать не реже 1 раза в год или с иной периодичностью, если она обоснована программой мониторинга и обеспечивает включение в расчет достаточное количество дополнительных результатов мониторинга.

IX. Оценка трендов (тренд-анализ)

105. Процедуры мониторинга должны определять подход к оценке трендов и устанавливать порядок действий, предпринимаемых в случае выявления неблагоприятных тенденций или отклонений.

106. Тренды включают в себя следующее, но не ограничиваются этим:

а) увеличение количества выходов за пределы действия или уровни тревоги;

б) последовательные (следующие друг за другом) выходы за уровни тревоги;

в) регулярные, но отдельные нарушения пределов действия, которые могут иметь общую причину (например, отдельные (единичные) отклонения, которые всегда происходят после планового профилактического обслуживания);

г) изменения типа микробиологической флоры, а также количества и преобладания в нем определенных микроорганизмов. Особое внимание следует уделять обнаруженным микроорганизмам, которые могут указывать на потерю контроля, ухудшение чистоты или наличие

микроорганизмов, которые сложно контролировать (например, спорообразующие микроорганизмы и плесневые грибы).

107. Оценка трендов позволяет проанализировать долгосрочные изменения данных мониторинга, выявить точки выхода процесса из стабильного состояния и определить направление и интенсивность изменений микробиологического статуса производственной среды. Для визуализации рекомендуется использовать графики распределения результатов мониторинга.

108. Статистическую оценку данных мониторинга следует проводить производителю не реже 1 раза в год. При статистической обработке не учитываются результаты, выходящие за установленные максимальные пределы действия.

109. Основные этапы проведения оценки трендов:

а) сбор данных;

б) выбор методов анализа;

в) статистический анализ данных (определение и анализ выборки, сравнительный анализ выборок);

г) интерпретация результатов проведенного анализа.

110. Результаты оценки трендов являются основанием для разработки корректирующих и предупреждающих действий, направленных на снижение риска микробной контаминации и поддержание приемлемого уровня микробной нагрузки производственной среды.

111. На основании результатов оценки трендов осуществляется расчет уровней тревоги и действия для следующего отчетного периода.

112. Рекомендуется применять следующие оценки трендов:

а) анализ контрольной точки.

Данный метод графически описывает микробную нагрузку в определенной точке контроля в определенный момент времени и наглядно демонстрирует выход точки за установленные уровни. Для визуализации используются графики распределения результатов с изображением (линиями) уровней тревоги и действия, а также максимально допустимого предела микробной контаминации;

б) частота обнаружения.

Для асептического производства допускается использовать метод обнаружения случайных колебаний от устойчивых тенденций, описанный в монографиях <1032> и <1033> Фармакопеи США (в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийской экономической комиссии, утвержденной Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119). Метод позволяет оценить данные по факту микробного роста, определив процентное отношение образцов с любыми проростами к общему количеству отобранных проб. Например, частота обнаружения, равная 1 %, будет означать, что 1 % отобранных проб имеет какую-либо контаминацию, независимо от количества колоний (99 % отобранных проб полностью свободны от микробной контаминации).

Показатель «частота обнаружения» рассчитывается по формуле:

$$\frac{\text{количество ненулевых результатов}}{\text{общее количество результатов}} \times 100\ \%$$

Для оценки тренда используется сравнение показателя с предыдущим периодом.

Производители нестерильных лекарственных средств также могут использовать принцип данного метода для установления критериев

частоты обнаружения (например, определенных видов микроорганизмов в производственной среде и др.);

в) подход, основанный на предельных значениях (процентилях), согласно приложению № 3;

г) подход, основанный на модели нормального распределения (правило 3σ), согласно приложению № 3

д) метод построения контрольной карты Шухарта согласно приложению № 3.

е) обзор видового разнообразия.

Метод обзора видового разнообразия позволяет выявить причины микробной контаминации производственной среды.

X. Идентификация микроорганизмов

113. Идентификация микроорганизмов играет важную роль при оценке потенциального влияния микроорганизмов, выявленных в ходе мониторинга, на стабильность соответствующих условий производственной среды и качество продукта.

114. Степень необходимой детализации свойств микроорганизмов, зависит от класса чистоты помещения (зоны), из которого микроорганизмы выделены и представлена в таблице 9.

Таблица 9

Степень идентификации микроорганизмов, выделенных из производственной среды

Класс	Идентификация культуры				
	при значении до уровня тревоги	при превышении уровня тревоги	при превышении уровня действия (максимального предела действия)	при выделении спорообразующих микроорганизмов	при выделении плесневых грибов
A, B*	идентификация до вида				
C, D**	–	по культуральным, морфологическим признакам	идентификация до рода (вида)	по культуральным, морфологическим, тинкториальным признакам	по культуральным, морфологическим признакам

*Микроорганизмы, обнаруженные в зонах классов A и B, следует идентифицировать до их биологического вида. Следует оценить потенциальное влияние таких микроорганизмов на качество продукта (для каждой затрагиваемой серии), а также на общее состояние контроля.

**Следует уделить внимание идентификации микроорганизмов, обнаруженных в помещениях (зонах) классов чистоты C и D (например, когда превышены пределы действия или уровни тревоги), или после выделения микроорганизмов, способных указывать на потерю контроля, ухудшение чистоты, а также при выделении микроорганизмов, которыми трудно управлять (например, спорообразующие микроорганизмы или плесневые грибы). Такие работы следует проводить с достаточной частотой для поддержания соответствующего понимания в отношении типичной флоры, представленной в этих помещениях (зонах). Частоту проведения идентификации микроорганизмов следует обосновать и прописать во внутренних процедурах.

115. Репрезентативные локальные изоляты (далее – локальные изоляты), выделяемые из производственной среды, могут использоваться при контроле питательных сред, применяемых для мониторинга производственной среды, валидационных испытаниях, контроле антимикробной эффективности дезинфицирующих средств и др.

116. Рекомендуется дополнить рабочую коллекцию патогенов, депонированных в коллекциях и депозитариях микроорганизмов, указанных в Фармакопее Союза, локальными изолятами.

117. Для каждого локального изолята следует оформить паспорт (спецификацию), который должен содержать информацию о дате выделения и видовых свойствах, а также может содержать визуализацию изолята (например, фотографию выделенного микроорганизма).

118. Локальные изоляты должны принадлежать тем видам возбудителей, возможность осуществления деятельности с которыми подтверждена соответствующей лицензией (если применимо).

119. Ведение и использование локальных изолятов осуществляется в соответствии с установленными процедурами ведения и использования рабочей коллекции патогенов.

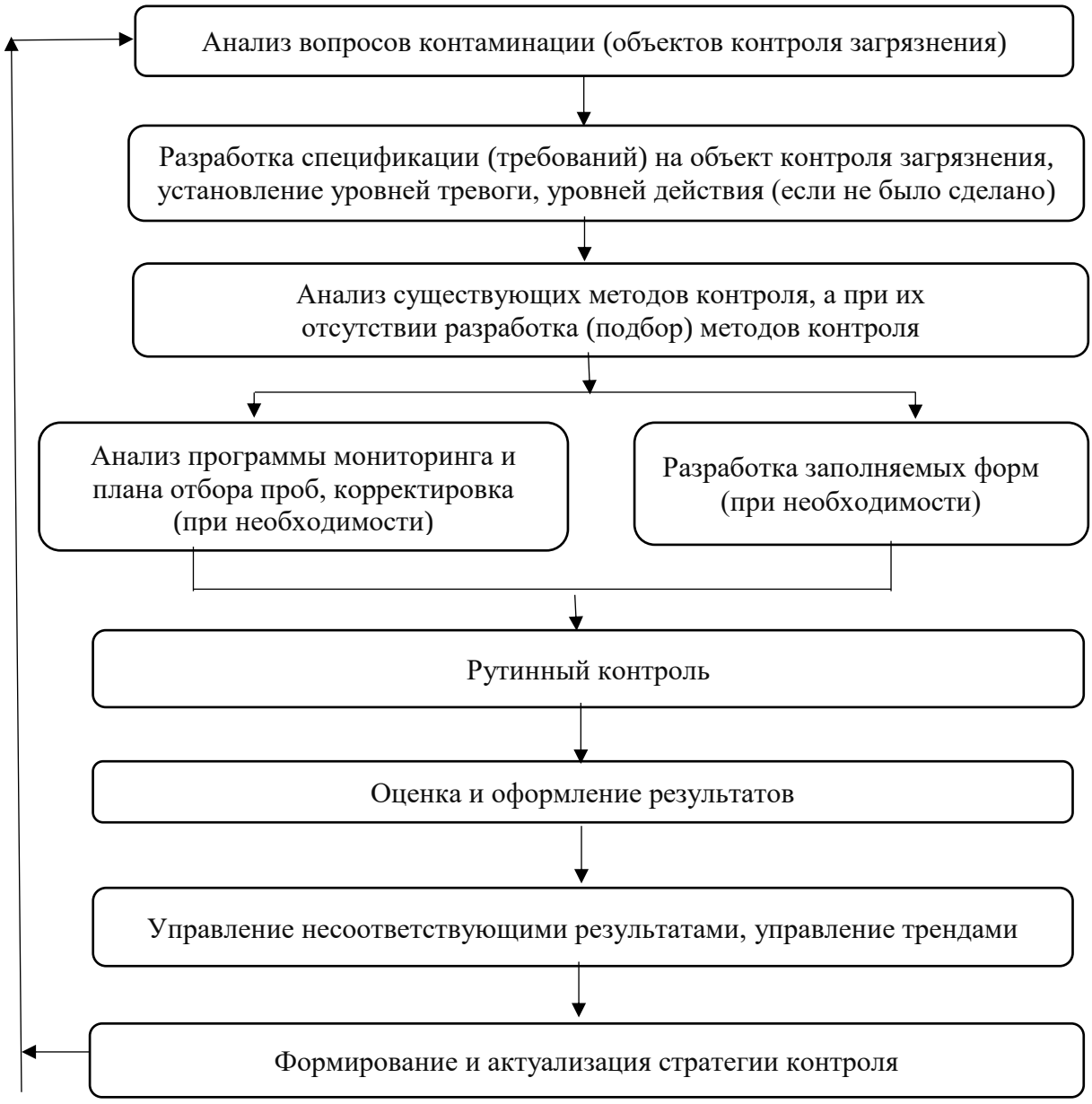
120. В целях определения сезонных трендов, появления новых видов микроорганизмов следует установить периодичность обзора выявляемых микроорганизмов.

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств

БЛОК-СХЕМА
внедрения стратегии контроля контаминации на предприятии



ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств

МЕТОД СЕТКИ

1. Разбить чистое помещение (зону) на равное количество секций с одинаковыми площадями. Количество секций зависит от площади чистого помещения (зоны) и определяется как минимальное количество точек отбора проб.

Если в анализе рисков не определены другие критерии, то количество точек отбора проб определяется исходя из следующих условий:

количество точек отбора проб воздуха:

N/3, но не менее одной (согласно таблице 1);

количество точек отбора проб с поверхности:

3 + N/3 в каждой рабочей зоне,

Где N – минимальное количество точек отбора проб в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц».

Таблица 1

Рекомендуемое минимальное количество точек отбора проб воздуха

Площадь чистого помещения (зоны), м^2	Минимальное количество точек отбора
≤ 8	1
> 8 ≤ 28	2
> 28 ≤ 52	3
> 52 ≤ 68	4
> 68 ≤ 104	5
> 104 ≤ 148	6
> 148 ≤ 232	7
> 232 ≤ 436	8
> 436 ≤ 1000	9
> 1000	рассчитывается по формуле*

* минимальное количество точек отбора проб рассчитывается по формуле:

$$\mathbf{N_L} = \frac{(\mathbf{27} \times \left(\frac{\mathbf{A}}{\mathbf{1000}}\right))}{\mathbf{3}},$$

где:

N_L – минимальное количество точек отбора проб, подлежащих оценке, округленное до следующего целого числа;

A – площадь чистого помещения (зоны), м^2.

2. Подготовить информацию (в форме таблицы или иной форме) о проводимых внутри каждой секции операциях. На данном этапе может возникнуть необходимость группировки секций в функциональные блоки, так как определение точек контроля в каждой секции для некоторых помещений (зон) может быть непрактичным и не учитывать зависимости этапов производственного процесса друг от друга. Допускается, чтобы отдельные секции были сгруппированы в функциональные блоки, которые охватывают различные схожие производственные процессы (например, блок наполнения линии наполнения, блок управления технологическим процессом).

3. Определить расположение точек контроля на основании анализа рисков.

При проведении анализа рисков следует учитывать положения раздела IV Руководства по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств.

В ходе анализа рисков может возникнуть потребность определения в периметре выделенных секций дополнительных точек контроля в местах, которые признаны критическими. Дополнительные секции и точки контроля могут быть получены путем разделения секции на одинаковые площади.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

к Руководству по организации и
проведению микробиологического
мониторинга производственной среды
для производителей стерильных и
нестерильных лекарственных средств

ИНСТРУМЕНТЫ
для обработки результатов мониторинга пределов микробной контаминации

1. Подход предельного значения (процентиль)

1. Процентиль – это статистический показатель, который определяет значение, ниже которого располагается определенный процент наблюдений в выборке. Процентиль показывает границу, отделяющую заданную долю результатов, не превышающих установленный максимальный предел действия. Например, 95-й процентиль означает, что 95 % всех полученных результатов находятся ниже или на уровне этого значения, а только 5 % превышают его. Такой подход широко используется для оценки стабильности процессов, установления предельных значений и анализа трендов в микробиологическом мониторинге производственной среды.

2. Процентиль напрямую влияет на порог приемлемости, ниже которого результат мониторинга считается частью ожидаемой изменчивости. Например, если в рамках мониторинга выполняется 100 испытаний в год, 99-й или 95-й процентили будут означать, что ожидается превышение контрольного уровня у 1 или 5 значений, даже если контролируемая среда совершенно стабильна.

3. Уровни тревоги и действия рассчитываются на основе исторических данных за установленный программой мониторинга период.

При расчете процентилей исключаются данные, превышающие максимальные допустимые пределы для исключения слишком высоких значений уровней тревоги и действия.

Процентиль рассчитывается по формуле:

$$P\,(x) = \frac{n}{N} \times 100\,,$$

где:

P – процентиль;

x – расчетный показатель;

n – количество значений ниже «x»;

N – общее количество значений.

По результатам проведенных исследований по микробиологическому мониторингу оптимальными (без дополнительных обоснований) являются следующие значения процентиля:

для уровней тревоги:

k = 0,975 (97,5 процентиль) или k = 0,95 (95 процентиль);

для уровней действия:

k = 0,9985 (99,85 процентиль) или k = 0,99 (99 процентиль).

Выбор иного значения процентиля, используемого в расчетах, следует обосновать в программе мониторинга.

Если уровни, рассчитанные через процентиль, опускаются ниже установленных программой мониторинга значений (например, указанных в таблицах 7 и 8 Руководства по организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды для

производителей стерильных и нестерильных лекарственных средств), то для оценки трендов следующего периода используются табличные уровни тревоги (действия). Сравнение уровней, рассчитанных через процентили с табличными значениями, предотвращает установку слишком низких уровней, которые не представляют ценности для оценки трендов.

2. Подход, основанный на модели нормального распределения (Правило 3σ)

4. Правило 3σ (правило трех стандартных отклонений – это, статистический метод, который используется для определения величины отклонения наблюдаемой переменной от среднего значения.

5. Данный подход рекомендуется использовать только в случае наличия большого количества данных (более 100 значений данных (результатов мониторинга)) и, если модель распределения соответствует нормальному распределению. Уровни тревоги и действия устанавливаются исходя из расчета среднего значения.

6. Правило 3σ может быть применено к любым данным, которые имеют нормальное распределение.

7. Правило 3σ позволяет идентифицировать значения, которые находятся далеко от среднего значения и могут быть выбросами. Это помогает выявить аномалии в данных и потенциальные проблемы.

8. Правило 3σ имеет ограничения:

а) предположение о нормальном распределении. Правило 3σ основано на предположении, что данные имеют нормальное распределение. Если данные не соответствуют этому предположению, то правило может давать неточные результаты;

б) ограниченность интерпретации. Правило 3σ позволяет определить вероятность нахождения значений в определенном диапазоне, но не дает точных численных значений. Это ограничивает его применение в некоторых случаях, где требуется точная оценка вероятности;

в) зависимость от объема выборки. Правило 3σ может давать разные результаты в зависимости от объема выборки. Чем больше выборка, тем более точные результаты можно получить с помощью правила 3σ;

г) не учитывает другие факторы. Правило 3σ не учитывает другие факторы, которые могут влиять на данные. Правило 3σ рассматривает только разброс значений относительно среднего значения, не учитывая возможные систематические ошибки или влияние других переменных.

Нормальное распределение рассчитывается по формуле:

$$\varphi(\mathrm{x}) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}},$$

где:

φ – функция нормального распределения;

x – значение, для которого рассчитывается плотность вероятности;

σ – величина среднеквадратического отклонения;

π – число пи 3,142;

e – основание натурального логарифма 2,718;

m – математическое ожидание (среднеарифметическое значение выборки);

σ^2 – дисперсия.

Построенный график нормального распределения будет иметь вид колбообразной кривой (как показано на рисунке 1), на котором будут отмечены диапазоны ± σ, ± 2σ, ± 3σ.

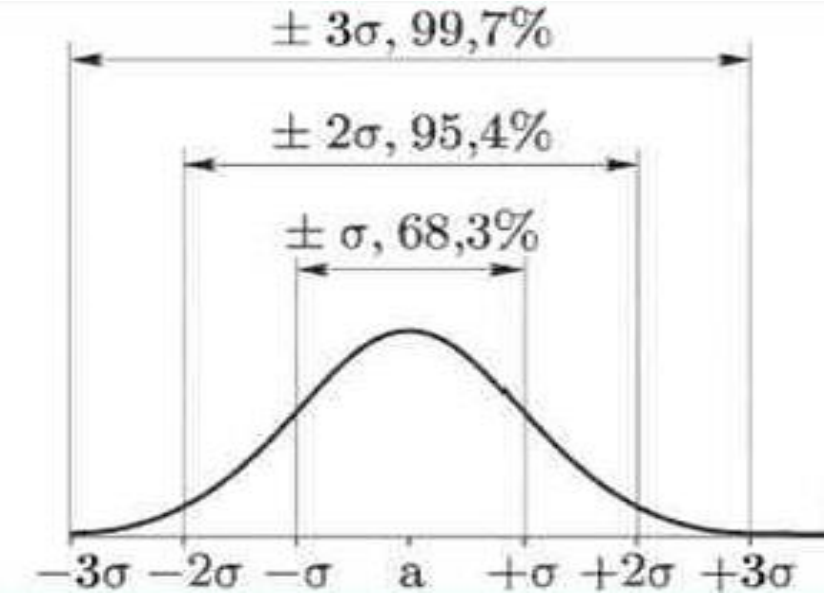


Рисунок 1. График нормального распределения

Уровень действия = M ± 3σ. Уровень тревоги = M ± 2σ.

Наложив экспериментальные результаты на график плотности значения микробиологического мониторинга, можно оценить распределение полученных результатов. При нормальном распределении приблизительно 99,7 % всех значений лежат в пределе 3σ от математического ожидания (среднего значения), около 95 % – в пределах 2σ, а примерно 68 % значений лежат в пределах всего σ.

Значения 2σ, как правило, являются уровнем действия.

3. Метод построения контрольной карты Шухарта

9. Цель построения контрольной карты Шухарта (далее – карта Шухарта) – выявление точек выхода параметров процесса из стабильного состояния для последующего установления причин появившегося

отклонения от стабильного состояния и их устранения. Задачи построения карты Шухарта – определить границы системной вариативности процесса, спрогнозировать поведение процесса в ближайшем будущем на основе предшествующих данных о процессе.

10. Карта Шухарта имеет центральную линию, соответствующую среднему значению характеристики, две статистические определяемые контрольные границы относительно центральной линии, которые называются верхней контрольной границей и нижней контрольной границей. Контрольные границы на карте Шухарта находятся на расстоянии ± 3σ от центральной линии, где σ – генеральное стандартное отклонение используемой статистики.

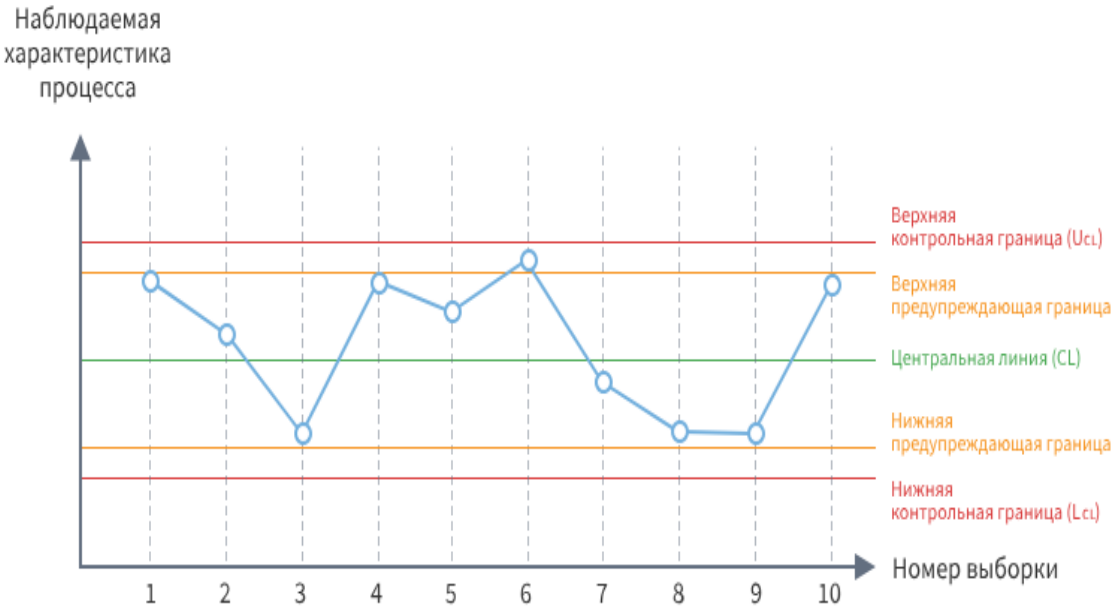


Рисунок 2. Контрольная карта Шухарта

11. Карты Шухарта позволяют оценить, кроме распределения значений и их симметричность, наличие отклонений от трендов (ООТ).

Признаками отклонений от трендов являются:

а) девять точек подряд в зоне ± σ или по одну сторону от центральной линии;

б) шесть возрастающих или убывающих точек подряд;

в) четырнадцать попеременно возрастающих и убывающих точек;

г) две из трех последовательных точек в зоне ± 3σ или вне ее;

д) четыре из пяти последовательных точек в зоне ± 2σ или вне ее;

е) пятнадцать последовательных точек в зоне ± σ выше и ниже центральной линии;

ж) восемь последовательных точек по обеим сторонам центральной линии и ни одной в зоне ± σ.

Производитель может для оценки отклонений от трендов применять не все признаки, а выбрать отдельные их комбинации.

12. Результаты микробиологического мониторинга, согласно накопленному опыту, имеют распределение, отличное от нормального, которое характеризуется следующим:

гистограмма данных не имеет формы колокола, а имеет более скошенную или ярко-выраженную ассиметричную форму;

коэффициент асимметрии больше или меньше 0;

высокий коэффициент эксцесса;

p-значение теста Шапиро-Уилка (статистический тест на нормальность данных) меньше выбранного уровня значимости (обычно 0,05).

При распределении, отличном от нормального, в диапазоне ± 3σ может находиться лишь 88 % вместо 99,7 % всех значений. В этом случае следует провести оценку рисков с учетом влияния производственной среды на качество выпускаемой продукции, оценить корреляцию между микробной контаминацией производственной среды и микробиологической чистотой производимых лекарственных средств.

4. Подход, на основе оценки предшествующих данных микробной контаминации

13. Для всех объектов контроля в классах чистоты B, C и D:

а) уровень тревоги определяется по формуле:

$$УТ = С_{ср} + 3\sqrt{С_{ср}},$$

где:

УТ – уровень тревоги;

$С_{ср}$ – среднее значение КОЕ за максимально возможный промежуток времени (не менее 100 значений);

б) уровень действия определяется по формуле:

$$УД = С_{ср} + 6\sqrt{С_{ср}},$$

где:

УД – уровень действия;

$С_{ср}$ – среднее значение КОЕ за максимально возможный промежуток времени (не менее 100 значений).