



ІПКЄФ
НФДУ



Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Матеріали

*II Науково-практичної Internet-конференції
з міжнародною участю*

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Харків, 22 травня 2025

ОГЛЯД ЗМІН НАСТАНОВИ СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 «ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА». ДОДАТОК 1. ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ПРИНЦИПИ ТА ОКРЕМІ ВИМОГИ ДО ВИРОБНИЦТВА ТА СПЕЦІАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЙ СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Шпичак О. С., Шевченко В. О.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, м. Харків
shpychak.oleg@gmail.com

Підставами для змін Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 є рекомендації робочої групи інспекторів GMP/GDP та Комітету PIC/S щодо перегляду поточної версії Додатку 1, що стосується виробництва стерильних лікарських засобів з метою відображення змін в регуляторній сфері та виробництві. Нова настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Додаток 1 містить роз'яснення щодо того, як виробники можуть скористатися новими можливостями, що випливають із застосування поглибленого розуміння процесу, використовуючи інноваційні інструменти, як описано в настановах ICH Q9 і Q10.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів» частково є модифікованою відносно нормативного документа Європейської Комісії С (2022) 5938 final «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products» та пов'язана з законодавством України та сферою застосування цієї настанови.

Даний документ застосовано до виробництва стерильних лікарських засобів, що виробляють в Україні для реалізації на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до стерильних лікарських засобів, що імпортують в Україну. Настанову застосовують для побудови фармацевтичної системи якості та організації серійного виробництва стерильних лікарських засобів; для проектування, будівництва, реконструкції та технічного оснащення підприємств-виробників стерильних лікарських засобів.

Метою Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Додаток 1 є надання рекомендацій щодо виробництва стерильної продукції.

Додатковими принципами в цьому документі є те, що з метою посилення захисту продукції від потенційних сторонніх джерел ендотоксинів/пірогенів, частинок та мікробної контамінації (таких як персонал, матеріали та оточуюче навколишнє середовище), а також для сприяння швидкого виявлення потенційних контамінантів в оточуючому середовищі та продукції слід розглянути використання відповідних технологій (наприклад, бар'єрних систем обмеженого доступу (restricted access barrier systems – RABS), ізоляторів, роботизованих систем, швидких/альтернативних методів і систем постійного моніторингу).

Персонал повинен мати належну кваліфікацію та досвід, пройти навчання та дотримуватись правил поведінки з особливою увагою до принципів захисту стерильної продукції під час процесів виробництва, пакування та дистрибуції. До розробки, введення в експлуатацію, кваліфікації, моніторингу та регулярних перевірок процесів та систем моніторингу для виробництва стерильної продукції має бути залучений персонал з відповідними знаннями в області технології, інженерії та мікробіології.

Слід належним чином контролювати та перевіряти сировину та пакувальні матеріали, щоб переконатися, що вони придатні для використання з огляду на рівень контамінації мікроорганізмами та ендотоксинами/пірогенами. Управління процесами, обладнанням, приміщеннями та виробничою діяльністю слід здійснювати відповідно до принципів управління ризиками для якості, щоб забезпечити проактивні заходи виявлення, наукового оцінювання та контролю потенційних ризиків для якості.

У разі використання альтернативних підходів, їх слід відповідним чином обґрунтувати з оцінюванням ризиків та їх зниженням; такі підходи мають відповідати меті цієї настанови. В першу чергу, пріоритети управління ризиками для якості мають включати належне проектування технічних засобів, обладнання та процесів, потім впровадження добре розроблених процедур і, нарешті, застосування систем моніторингу як елемента доказу того, що проєкт і процедури були коректно впроваджені і продовжують функціонувати відповідно до очікувань.

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

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

Виробництво стерильної продукції слід здійснювати у відповідних чистих приміщеннях, доступ до яких має бути через кімнати для переодягання, що є шлюзами для персоналу, а також через шлюзи для обладнання та матеріалів. Чисті приміщення та кімнати для переодягання слід обслуговувати відповідно до

належних стандартів чистоти і забезпечувати повітрям, що пройшло через фільтри відповідної ефективності. Контроль і моніторинг мають бути науково обґрунтованими і дозволяти ефективно оцінювати стан навколишнього середовища чистих приміщень, шлюзів і прохідних люків.

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

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

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

➤ **Клас С і D:** Чисті приміщення, використовувані для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції, яку дозують в асептичних умовах, або приміщення, що є оточуючим середовищем для ізоляторів. Їх також можна використовувати для приготування та дозування продукції, що підлягає кінцевій стерилізації.

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

З метою захисту продукції, що піддається впливу навколишнього середовища, при розробці технології та використовуваних процесів необхідно

забезпечити підтримання належних умов у критичній зоні під час виконання операцій.

Для придатності продукції до стерилізації, підготовку компонентів і матеріалів слід здійснювати в чистому приміщенні, як мінімум, класу D для зниження ризику контамінації мікроорганізмами, ендотоксинами/пірогенами та частинками. Якщо для продукції існує високий або незвичайний ризик мікробної контамінації (наприклад, продукція активно підтримує ріст мікроорганізмів, продукцію необхідно витримувати протягом тривалого часу перед наповненням або її обробку здійснюють переважно у відкритих ємностях), то виготовлення слід здійснювати у середовищі, як мінімум, класу C. Виготовлення мазей, кремів, суспензій та емульсій перед кінцевою стерилізацією слід здійснювати у середовищі, як мінімум, класу C.

З метою забезпечення належного контролю щодо контамінації частинками, ендотоксинами/пірогенами та мікроорганізмами, контейнери та компоненти первинного пакування слід очищати з використанням валідованих процесів. Наповнення продукцією, що піддають кінцевій стерилізації, слід здійснювати в навколишньому середовищі, як мінімум, класу C. У разі, якщо у рамках стратегії контролю контамінації визначено, що продукція піддається підвищеному ризику контамінації з навколишнього середовища, наприклад, через те, що операція з наповнення відбувається повільно, контейнери мають широку горловину або перед закриттям обов'язково неминуче зазнають впливу навколишнього середовища протягом часу, що перевищує декілька секунд, у таких випадках продукцію слід наповнювати в зоні класу A з оточуючим середовищем, як мінімум, класу C. Для зменшення рівня біологічного навантаження та кількості частинок перед наповненням остаточних контейнерів для препарату обробка нерозфасованого розчину має включати етап фільтрації з використанням фільтра, що затримує мікроорганізми; слід встановити максимально допустимий час між приготуванням та наповненням.

Додатковими вимогами у порівнянні з Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 розглядаються бар'єрні системи обмеженого доступу (RABS) як альтернатива ізолюючої технології. Клас чистоти A визначається як критична зона у відмінності від локальної зони, що потребує додаткових вимог при виробництві стерильної продукції. Для технологій із застосуванням ізоляторів слід використовувати чисті приміщення класу нижче B. В Додатку 1 доповнено та роз'яснено використання класів чистоти C та D для дійснення менш критичних стадій виробництва, внесені додаткові вимоги щодо переміщення матеріалів між класами чистоти та більш детальніше розглянуто використання шлюзів та вимоги щодо їх використання. Також приділена увага щодо схем повітряних потоків у чистих приміщеннях, додатковим доповненням критичних місць відбору проб в асептичних зонах класу чистоти A та B, вимогам, що висувуються до ізолюючих технологій (ізоляторів та бар'єрних систем обмеженого доступу (RABS)) та внесено додаткові вимоги щодо виробництва продукції в асептичних умовах.