

МУ 64-02-005-2002

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

### **КЛАССИФИКАЦИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМЕЩЕНИЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Дата введения 2003-04-15

#### **Предисловие**

1. РАЗРАБОТАНЫ Государственным унитарным предприятием "Государственный проектный и научно-исследовательский институт медицинской промышленности" (ГУП "ГипроНИИмедпром")

ВНЕСЕНЫ Федеральным государственным унитарным предприятием "Научно-исследовательский институт экономики медицинской промышленности" (ФГУП "НИИЭМП")

2. ПРИНЯТЫ И ВВЕДЕНЫ В ДЕЙСТВИЕ Распоряжением Министерства промышленности, науки и технологий Российской Федерации от "15" апреля 2003 г. N P-15

3. В настоящих методических указаниях реализованы нормы ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств" (GMP).

ВЗАМЕН РДИ 64-029-87 Инструкция. Классификация помещений для производства нестерильных лекарственных средств по содержанию микроорганизмов в воздухе.

#### **Введение**

Настоящие методические указания (МУ) разработаны в развитие ОСТ 42-510.

МУ разработаны и оформлены в соответствии с требованиями СНиП 10-01-94 "Система нормативных документов в строительстве. Основные положения".

Настоящие МУ являются составной частью системы обеспечения качества нестерильных лекарственных средств, гарантирующей, что их производство и контроль осуществляется на предприятии согласно требованиям соответствующей нормативной документации.

### **1. Область применения**

Настоящие МУ являются обязательными для всех предприятий - производителей нестерильных лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности или форм собственности.

Настоящие МУ распространяются на производства нестерильных лекарственных средств следующих групп:

- порошки для изготовления готовых лекарственных препаратов (таблеток, порошков или гранул для суспензий, капсул, мазей, линиментов, свечей, растворов и др.), в том числе порошки из лекарственного растительного сырья, идущего непосредственно для изготовления таблеток;

- твердые лекарственные формы (таблетки, драже, капсулы, гранулы или порошки для суспензий и др.);

- мягкие лекарственные формы (мази, гели, линименты, свечи, шарики и др.);

- жидкие лекарственные формы (растворы, капли, сиропы, настойки, экстракты, соки и др.);
  - аэрозольные лекарственные формы,
- а также лаборатории.

## 2. Нормативные ссылки

В настоящих МУ использованы ссылки на следующие нормативы:

ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.

ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств" (GMP)

МУ 42-51-4-93 Методические указания. Контроль микробной контаминации воздуха производственных помещений.

МУК 4.2.734.99 "Микробиологический мониторинг производственной среды".

РДИ 42-505-00 Инструкция "Порядок проведения контроля параметров воздушной среды в "чистых" помещениях и методы их измерений при производстве лекарственных средств".

## 3. Определения

В настоящих МУ применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Предприятие - производитель лекарственных средств - организация, независимо от их ведомственной подчиненности или форм собственности, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями федерального закона "О лекарственных средствах".

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств.

"Чистое" помещение (ЧП) - производственное помещение и/или зона для изготовления лекарственных средств с чистотой воздуха, нормируемой по содержанию механических частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов, сконструированное и используемое таким образом, чтобы свести к минимуму проникновение, распространение, образование и сохранение механических частиц и микроорганизмов внутри этих помещений.

Зона - условно ограниченное каким(и)-либо параметром(ами) или условием(ями) часть производственного помещения.

Класс чистоты ЧП - статус ЧП или "чистой" зоны, устанавливающий пределы содержания механических частиц определенного размера и/или жизнеспособных микроорганизмов в одном м<sup>3</sup> воздуха производственного помещения (зоны).

Классификация "чистых" помещений производства нестерильных лекарственных средств - отнесение помещений к классам чистоты, в зависимости от допустимого содержания микроорганизмов в воздухе.

Контролируемая зона "К" - помещение или окружающая зона производства, лаборатории, склада с фиксируемыми и контролируемыми параметрами.

Стерильный - заявленный как свободный от жизнеспособных микроорганизмов.

Стерильные лекарственные средства - лекарственные формы для парентерального применения в виде растворов, суспензий, эмульсий, твердые лекарственные вещества (порошки, таблетки, пористые массы), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением, а также глазные капли и малолечебные средства для местного применения на открытые раны (имплантация, присыпки, мази, гели и др.).

Нестерильные лекарственные средства - лекарственные средства, не относящиеся к стерильным лекарственным средствам.

Микробная контаминация воздуха производственных помещений - общее количество жизнеспособных микроорганизмов, содержащихся в 1 м<sup>3</sup> воздуха.

КОЕ (Колониеобразующие Единицы) - показатель, характеризующий микробиологическую "чистоту" или, напротив, степень бактериальной загрязненности. Оценивается по числу живых микроорганизмов, содержащихся в определенных объемах исследуемых проб по проросшим единичным колониям на плотных питательных средах.

#### 4. Классификация производственных помещений по допустимому содержанию микроорганизмов в воздухе

4.1. В соответствии с приложением А1 ОСТ 42-510, в основном производство стерильных лекарственных средств должно осуществляться в помещениях классов чистоты "С" и "D". При этом предусматривается нормирование содержания жизнеспособных микроорганизмов в воздухе. Нормирование содержания механических частиц, как правило, не предусматривается.

4.2. В развитие ОСТ 42-510 и с учетом международной практики рекомендуется вводить контролируемые зоны "К" со следующими фиксируемыми и контролируемыми параметрами техническими условиями:

- кратность воздухообмена не ниже 5;
- двухступенчатая очистка воздуха:
  - 1 степень - фильтры класса не ниже G4 (эффективность не менее 90%);
  - 2 степень - фильтры класса F9 (эффективность не менее 95%).
- климатические параметры (температура, влажность) принимаются по технологическим требованиям;

● отделка помещения фасовки лекарственных трав и сборов, участков растаривания, загрузки на экстракцию сухого лекарственного растительного сырья, получения жидких экстрактов (водных, водно-спиртовых, спиртовых), а также антисептических средств (йодные растворы, бриллиантовая зелень, растворы перекиси и т.д.).

4.3. Классы чистоты производственных помещений и участков при изготовлении порошков лекарственных средств ("Ангро") представлены в таблице 1.

Таблица 1

Класс чистоты	Название помещения, участка, операции	Максимально допустимое содержание микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха, КОЕ
D	Помещение получения кристаллических продуктов (кристаллизация, фильтрация, промывка порошков) сушки и просева, подготовки материалов первичной упаковки (бидоны, банки, пакеты). Участок фасовки и первичной упаковки порошков.	500

"К"	Остальные производственные помещения и участки.	Рекомендации п.4.2. настоящих МУ
-----	---	----------------------------------

4.4. Классы чистоты производственных помещений и участков при изготовлении твердых лекарственных форм представлены в таблице 2.

Таблица 2

Класс чистоты	Название помещения, участка, операции	Максимально допустимое содержание микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха, КОЕ
С	Помещение получения пустых желатиновых капсул на автоматических линиях	100
D	Помещения подготовки материалов первичной упаковки, приготовления растворов для грануляции (сахарный сироп, крахмальный клейстер, водно-спиртовые и другие растворы), операции смешивания лекарственных и вспомогательных веществ, влажной грануляции и сушки гранулята, участок таблетирования, наполнения желатиновых капсул, полировки и отбраковки наполненных капсул, покрытие таблеток оболочками.  Помещение вскрытия упаковок с порошками лекарственных и вспомогательных веществ, измельчения и просеивания, приготовления дезинфицирующих растворов, фасовки и первичной упаковки ГЛС.	500
"К"	Остальные производственные помещения и участки, в том числе фасовки лекарственных трав и сборов	Рекомендации п.4.2. настоящих МУ

4.5. Классы чистоты производственных помещений и участков при изготовлении мягких лекарственных форм представлены в таблице 3.

Таблица 3

Класс чистоты	Название помещения, участка, операции	Максимально допустимое содержание микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха, КОЕ
D	Помещения подготовки материалов первичной упаковки, приготовления мягких лекарственных форм (концентратов, мазевой и свечной основ, водных растворов лекарственных веществ для гелей и эмульсионных мазей, эмульгирования, гомогенизации и др.).  Участки вскрытия упаковок с лекарственными и вспомогательными веществами, отвешивания компонентов, расплавление и фильтрация, приготовления эмульгатора, приготовления дезинфицирующих растворов, фасовки и первичной упаковки мягких лекарственных форм (в тубы, банки, пленки из полимерных материалов и др.).	500
"К"	Остальные производственные помещения и участки.	Рекомендации п.4.2. настоящих МУ

4.6. Классы чистоты производственных помещений и участков при изготовлении жидких лекарственных форм представлены в таблице 4.

Таблица 4

Класс чистоты	Название помещения, участка, операции	Максимально допустимое содержание микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха, КОЕ
D	Помещения подготовки материалов первичной упаковки, получение сиропа. Помещения вскрытия упаковок с лекарственными и вспомогательными веществами, измельчения и просеивания (для суспензий) и т.д., приготовления дезинфицирующих растворов, тонкой фильтрации перед розливом, фасовки (розлив) и первичной упаковки жидких лекарственных форм	500
"К"	Остальные производственные помещения и участки, в том числе участки растаривания, загрузки на экстракцию сухого лекарственного растительного сырья, получения жидких экстрактов (водных, водно-спиртовых, спиртовых), а также антисептических средств (йодные растворы, бриллиантовая зелень, растворы перекиси и т.д.).	Рекомендации п.4.2. настоящих МУ

4.7. Классы чистоты производственных помещений и участков при изготовлении аэрозольных лекарственных форм представлены в таблице 5.

Таблица 5

Класс чистоты	Название помещения, участка, операции	Максимально допустимое содержание микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха, КОЕ
D	Помещения подготовки материалов первичной упаковки (аэрозольных баллонов), приготовления растворов для заполнения аэрозольных баллонов. Помещения вскрытия упаковок с лекарственными и вспомогательными веществами, приготовления дезинфицирующих растворов, фасовки (наполнение аэрозольных баллонов растворами, пропеллентом), укупорки, насадки распылительных колпачков и упаковки баллонов	500
"К"	Остальные производственные помещения и участки.	Рекомендации п.4.2. настоящих МУ

4.8. Классы чистоты лабораторных помещений и зон представлены в таблице 6.

Таблица 6

Класс чистоты	Название помещения, участка, операции	Максимально допустимое содержание микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха, КОЕ
A	Зона посева.	менее 1
D	Помещение посевов в микробиологической лаборатории.	500
D	Экспресс-лаборатория (в комплексе "чистых" производственных помещений).	500
"К"	Остальные лабораторные помещения и участки.	Рекомендации п.4.2. настоящих МУ

4.9. Вторая гардеробная и вторая умывальная (санитарный пропускник) должны иметь в оснащённом состоянии тот же класс чистоты, что и помещение, в которое они ведут.

## **5. Организация контроля чистоты воздуха**

5.1. Чистота воздуха производственных помещений контролируется по показателю "микробная контаминация".

5.2. Контроль микробной контаминации воздуха производственных помещений следует проводить с помощью соответствующих аттестованных приборов.

5.3. Контроль микробной контаминации воздуха производственных помещений следует проводить в функционирующем состоянии в точках критичных по технологии.

Размещение точек пробоотбора воздуха должно быть отражено в нормативной документации предприятия.

5.4. Периодичность проведения контроля микробной контаминации воздуха производственных помещений определяется соответствующими инструкциями или стандартами предприятия.

5.5. Полнота и достаточность объема текущего контроля оценивается при периодической валидации.

5.6. Контроль микробной контаминации воздуха производственных помещений следует проводить по МУ 42-51-4.

Электронный текст документа  
подготовлен АО "Кодекс" и сверен по:  
/ Министерство промышленности,  
науки и технологий РФ. - М., 2002