

ВАЛИДАЦИЯ КРИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ЗОН

Попов А.Ю., ООО «Эй Пи Интернэйшнл»



В предыдущей статье читатели журнала были ознакомлены с новейшими документами US FDA, использующими анализ рисков применительно к производству лекарственных препаратов [1]. Важнейшим из них является «Руководство для промышленности.

Стерильные лекарственные препараты, произведенные в асептических условиях – современная надлежащая производственная практика (cGMP)» [2]. Это руководство рассматривает различные вопросы производства стерильных лекарственных препаратов, которые не подвергаются термической стерилизации в первичной упаковке на конечной стадии производственного процесса. Такие препараты должны производиться в асептических условиях. Обеспечение этих условий является сложной проблемой, содержащей множество рисков потери стерильности. Для управления этими рисками служит система мероприятий, направленных на обеспечение гарантированной стерильности готовой продукции. На практике возникает вопрос: – «Как убедиться в эффективности этой системы мер?». Для ответа на него в конце 70-х годов по инициативе FDA было предложено проводить валидацию процессов. Позднее, для экономии сил и ресурсов, стали проводить в первую очередь валидацию критических процессов. Для определения критических процессов было рекомендовано использовать анализ рисков, в частности, систему HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points). Принципы системы HACCP были уже подробно рассмотрены автором [3,4,5,6]. Настоящая статья открывает серию публикаций по валидации критических процессов и зон с использованием последних рекомендаций US FDA.

Валидация

Прежде, чем рассматривать вопросы валидации, следует обратиться к ее сути. Важно помнить о следующем:

- 1) Термин «валидация» применим к технологическим процессам, а к оборудованию и техническим системам применяют термин «квалификация» [7, 10].
- 2) Валидация представляет собой



Рис. 1. Зона асептического розлива

- испытание процесса, повторяемое необходимое число раз для получения объективного доказательства того, что выполнение валидируемого процесса позволяет достичь ожидаемого результата.
- 3) Валидация проводится по заранее разработанному плану. В нем должны быть определены виды, содержание и сроки работ. На выполнение валидационного плана, называемого Мастер-планом, должны выделяться необходимые ресурсы (люди, время, деньги). Конкретные валидационные испытания проводятся согласно заранее разработанному протоколу валидации. Этот документ содержит ссылки на объект валидации, применяемые методы испытаний, исполнителей и распределение ответственности между ними, критерии приемлемости, число повторностей (серий), заполняемые формы протоколов испытаний, ссылки на информационные источники, послужившие основанием для составления валидационного протокола.
- 4) Результаты валидации оформляются документально в виде отчета и служат основанием для принятия заключения о том, обеспечивает ли валидированный процесс

достижение заданного результата. Заключение принимается путем сравнения критериев приемлемости с результатами проведенных испытаний.

Таким образом, цель валидации состоит в сборе достаточного числа фактов, чтобы сделать это заключение и документировано его подтвердить. Например, что выполнение процесса стерилизации в автоклаве обеспечивает гарантированную стерильность стерилизуемого объекта независимо от места его расположения в камере автоклава. Важно убедиться, что гарантированный результат воспроизводим и достигается при любой комбинации допустимых значений технологических параметров. Валидацию проводят минимум для трех серий продукта. Но это – идеальный случай. Часто число серий значительно больше. Оно зависит от многих факторов, в том числе и от «критичности» продукта [7].

Стерильные лекарственные средства, получаемые в асептических условиях, относятся к наиболее критичным продуктам. Это объясняется рядом причин:

- 1) нестерильность этих препаратов может нанести тяжелый ущерб здоровью пациентов;
- 2) их процесс производства является

сложным и зависит от многих факторов;

- 3) контроль их стерильности проводят для незначительной части серии, и при этом имеется вероятность получения ошибочного результата.

Поэтому валидацию процесса производства стерильных лекарственных средств часто проводят для большего, чем три числа серий. Стоимость валидации при этом велика. Чтобы уменьшить затраты валидируют только критические процессы.

Правильному определению критических процессов следует уделять большое внимание, т.к. в этом случае достигается большая экономия финансовых ресурсов предприятия и трудозатрат персонала. Имеются надежные методы определения критических процессов. Одним из них является метод, используемый системой НАССР, и называемый «деревом решений».

Прежде, чем начинать валидацию процесса, проводят квалификацию связанного с ним оборудования, инженерных систем, чистых производственных помещений и зон. Особое внимание при этом следует уделять квалификации критических зон, т.е. зон, в которых выполняются критические процессы.

Критические зоны

Применительно к производству стерильных лекарственных средств к критическим зонам следует отнести зоны, где выполняются асептические операции. Они, как правило, должны выполняться в зонах типа А. Часто приходится слышать, что зоны типа А – это критические зоны. Однако, это неверно. Здесь обратная причинно-следственная связь: критические процессы должны проводиться в зонах типа А. Почему? В критических зонах, например, в зоне наполнения первичной упаковки стерильным продуктом, последний находится в прямом контакте с воздушной средой помещения. Поэтому, только соответствие этой среды очень высоким требованиям чистоты (зона А) позволяет гарантировать стерильность продукта при выполнении этого критического процесса.

Упомянутое выше руководство US FDA содержит ряд новых положений [2]. Первое из них касается классификации чистых помещений, используемых для асептического производства. Согласно US FDA конструкция этих помещений должна обеспечивать соответствие определенным требованиям к концентрации микроорганизмов и частиц в воздушной среде. Соответствие этим требованиям во многом также зависит от размещенного в помещениях оборудования,

перерабатываемых продуктов и производственной активности персонала. Требуемое качество воздушной среды этих чистых помещений должно быть подтверждено полученными в ходе квалификационных испытаний данными о концентрации микроорганизмов и частиц.

Первоначальная квалификация чистых помещений включает оценку качества воздуха для состояния «as built» (построенного), выполняемую в статических условиях (при отсутствии оборудования и персонала). Однако для квалификации и классификации чистых помещений значительно более важно наличие данных, полученных в динамических условиях (для эксплуатируемого состояния), т.е. в присутствии персонала, при работающем оборудовании и при выполнении технологических операций. По мнению US FDA, достигнутый в эксплуатируемом состоянии класс чистоты должен регулярно подтверждаться данными микробиологического мониторинга и мониторинга счетного числа частиц, также получаемыми в динамических условиях. Эти данные мониторинга будут служить доказательной базой принятой классификации чистых помещений.

Второе нововведение состоит в том, что US FDA рекомендует использовать

более жесткие, чем это принято в Европейских правилах GMP, критерии приемлемости, используемые для классификации чистых помещений. Это нововведение состоит из двух требований:

- проводить квалификацию для эксплуатируемого состояния чистого помещения (зоны), а не для оснащенного, как того требуют Европейские правила GMP;
- использовать более жесткие значения уровней действия (максимально допустимые значения критериев приемлемости) для концентраций микроорганизмов и частиц, получаемые в эксплуатируемом состоянии чистых помещений и зон.

В таблице 1 приводятся значения концентрации частиц и микроорганизмов, которые используются в качестве максимальных значений критериев («уровней действия») для классификации чистых помещений согласно cGMP US FDA. Важно, что соответствие приводимым ниже критериям следует подтверждать с помощью данных, получаемых в ходе выполнения производственного процесса в непосредственной близости от открытых стерильных материалов и продуктов.

Для сравнения приводится Таблица 2, в которой представлены критерии для классификации чистых помещений по Европейским правилам GMP [10].

Таблица 1

Классификация чистых помещений в эксплуатируемом состоянии согласно cGMP US FDA

Класс чистых помещений	Класс чистых помещений по ИСО 14644-1	Счетное число частиц диаметром 0,5 мкм в 1 м ³ (уровень действия)	Концентрация микроорганизмов в воздухе при активном отборе проб (уровни действия), КОЕ/м ³	Концентрация
100 (A)	5	3 520	1*	1*

* Микробиологические пробы воздуха, отобранные в чистых помещениях класса 100 (тип зоны А), обычно не содержат микроорганизмов.

** Седиментационный метод на чашки Петри является вспомогательным методом. Основным является метод активного отбора проб с помощью микробиологического пробоотборника, например, использующего метод фильтрации через желатиновые мембранные фильтры [9].

Таблица 2

Классификация чистых помещений в эксплуатируемом состоянии согласно GMP EC

Тип зоны	Класс чистых помещений по ИСО 14644-1	Счетное число частиц диаметром 0,5 мкм в 1 м ³ (уровень действия)	Концентрация микроорганизмов в воздухе при активном отборе проб (уровни действия), КОЕ/м ³	Концентрация
A	5	3 500	1	1
B	6	350 000	10	5



Рис. 2. Валидация питательной среды, используемой для микробиологического мониторинга изоляторов

Сравнение вышеприведенных таблиц показывает, что US FDA предъявляет значительно более высокие требования к качеству производственной среды чистых помещений, чем это делается в Европе. Если для зон типа А этой разницы нет, что и понятно, то для зон типа В и С значения уровней действия как для числа частиц, так и для числа микроорганизмов отличаются существенно – иногда на порядок. Это отличие характеризуют явную тенденцию, существующую в US FDA по ужесточению требований, предъявляемых к качеству производственной среды чистых помещений. Можно ожидать, что в скором времени эта тенденция придет и на Европейский континент.

Из таблиц 1 и 2 видно, что в воздушной среде критических зон, как правило, размещаемых в чистых помещениях и зонах типа А (ИСО 5), предъявляются чрезвычайно жесткие требования. Согласно правилам cGMP к критическим зонам относят те участки производственных помещений, которые должны быть спроектированы так, чтобы стерильные продукты и стерильная первичная упаковка, контактирующие с воздушной средой этих зон, сохранили свою стерильность при выполнении предусмотренных технологических операций. В этих зонах обычно выполняются различные манипуляции со стерильными материалами (например, асептические подсоединения, добавление и смешение стерильных ингредиентов и т.п.). Эти манипуляции проводятся, например, до и во время стерильного наполнения и укупорки первичной упаковки стерильным продуктом.

Такие зоны относят к критическим, поскольку находящийся в них стерильный продукт уязвим для загрязнения микроорганизмами и после окончания процесса наполнения не может быть стерилизован в первичной упаковке. Чтобы при этом сохранить стерильность продукта следует обязательно поддерживать в определенных пределах

качество производственной среды. Одним из важнейших показателей качества является счетная концентрация частиц в воздухе этих зон. Частицы имеют важное значение, т.к. они могут попасть в продукт и загрязнить его (например, в качестве «механических включений»). Но главная их опасность состоит в том, что они могут быть носителями микроорганизмов и способствовать потере стерильности продукта. Надлежащим образом спроектированные системы, обеспечивающие подачу воздуха в чистые помещения, призваны снизить до минимума концентрацию частиц в воздухе критических зон. Для критических зон (типа А) этот минимум не должен превышать 3 520 частиц на 1 м³ воздуха. Речь идет о частицах размером 0,5 мкм и выше. Важно, что датчик счетчика частиц должен при этом находиться не далее 30 см (1 фут) от места работы со стерильным продуктом или объектом. Отбор проб проводится во время выполнения операций наполнения и укупорки.

Рекомендуется обосновывать место отбора проб воздуха, исходя из оценки степени риска загрязнения продукта. Отбор проб следует проводить в точках наиболее высокого риска. При этом необходимо доказать, что принятая ориентация датчика счетчика частиц в потоке воздуха позволяет отобрать представительные пробы. В критических зонах (типа А) US FDA рекомендует проводить непрерывный мониторинг счетного числа частиц с помощью стационарно установленных датчиков, связанных со счетчиком частиц (remote particle counter). Это также соответствует новым требованиям, содержащимся в последней редакции Европейских правил GMP.

Некоторые операции наполнения (например, фасовка стерильных порошкообразных материалов) могут приводить к генерации большого числа частиц продукта. Понятно, что эти частицы

не способны загрязнить продукт. Однако и измерять счетную концентрацию частиц в радиусе 30 см от места наполнения не имеет смысла. В этом случае квалификацию критических зон проводят при работающем оборудовании и в присутствии персонала, но, не проводя наполнение продуктом. Это позволяет получить информацию о концентрации посторонних частиц (не продукта) при выполнении и этой технологической операции.

Правильно спроектированные системы вентиляции критических зон препятствуют образованию участков турбулентности и застоя воздуха. Известно, что такие участки могут служить в качестве каналов для транспорта загрязнений из зон более низкого класса чистоты в критические зоны (класс А), а также служить резервуаром для накопления частиц. По этой причине рекомендуется проводить исследование однонаправленности потоков воздуха в критических зонах. Как и счетную концентрацию числа частиц их также следует проводить в динамических условиях, т.е. при работающем оборудовании, выполняемых производственных операциях и в присутствии персонала. Рекомендуется также изучить влияние асептических манипуляций, выполняемых персоналом, на однонаправленность струй воздуха. Все эти исследования должны быть хорошо документированы и содержать в себе письменные заключения. Полезно делать видеозапись изучения визуализированных однонаправленных потоков воздуха. Видеозапись проводится как при запуске линии в эксплуатацию, так и при существенном изменении в составе оборудования. Описание методов исследований однонаправленности потоков воздуха можно найти в литературе, опубликованной на русском языке [11].

Что касается микробиологического мониторинга воздуха критических зон, то его результаты должны подтверждать



Рис. 3. Помещение с изоляторами для проведения асептических процессов

отсутствие в нем микроорганизмов. Мониторинг рекомендуется также проводить в динамических условиях, т.е. в непосредственной близости от точки наполнения, при работающем оборудовании и в присутствии персонала. Учитывая, что уровень действия при микробиологическом мониторинге воздуха в критических зонах (типа А) равен 1 КОЕ/м³, то объем отобранной пробы воздуха должен превышать 1 м³. Практически единственным прибором для микробиологического отбора проб в критических зонах (типа А) остается пробоотборник MD8 Airscan немецкой фирмы Sartorius AG [9]. Этот прибор, использует метод фильтрации проб воздуха через желатиновые мембранные фильтры. Указанный метод микробиологических исследований объективно считается наиболее точным и поэтому он включен в Американскую и Европейскую Фармакопеи. Его многие годы широко и успешно применяют на Западе, а в последнее время и в России.

Наиболее полно микробиологический мониторинг воздушной среды чистых помещений регламентирован международными стандартами серии ISO 14698-1. Программа микробиологического мониторинга согласно этому стандарту должна основываться на анализе рисков с использованием принципов системы HACCP [12, 13, 14]. В этих стандартах точно определены критерии для выбора приборов для активного отбора проб воздуха, требования к программе мониторинга и к правилам обработки полученных данных.

Критические процессы

Критическими процессами называют те, которые оказывают решающее влияние на качество продукции [10]. Это достаточно общее определение, которое не дает четких критериев для отнесения технологического процесса к критическому или к некритическому.

Поэтой причине руководства по GMP (US FDA, WHO) для точного определения критических процессов отсылают к системам анализа рисков, например, HACCP. Система HACCP имеет универсальный метод для определения критических процессов, называемый «деревом решений». Это метод представляет собой определенную систему вопросов-ответов, которая позволяет безошибочно выявить все критические процессы [3,4]. Типичным примером критического процесса при производстве стерильных лекарственных средств является процесс стерильного наполнения продуктом первичной упаковки. Ниже будут рассмотрены рекомендации US FDA по валидации критических процессов на примере процесса стерильного наполнения.

Требования US FDA к валидации процесса стерильного наполнения

Валидация процесса стерильного наполнения продукта, осуществляемого в асептических условиях, проводится путем изучения микробиологического роста в питательной среде, использованной в качестве имитатора продукта. Этот метод представляет собой имитацию реального процесса наполнения, при котором вместо лекарственного средства используется питательная среда. Эта питательная среда призвана выявить возможные риски заражения продукта в реальном производственном процессе. При этом среда-имитатор проходит все технологические операции и контактирует со всеми поверхностями оборудования, а также с производственной средой помещения, что и реальный продукт. Она разливается в ту же первичную упаковку и с тем же способом укупорки, что и реальный продукт. Укупоренная первичная упаковка затем инкубируется в термостате для выявления микробиологического роста. Полученные результаты позволяют оценить риск заражения продукта в реальном производственном процессе.

Во время имитации процесса наполнения проводят контроль состояния производственной среды (по числу частиц и микроорганизмов). Эта информация сравнивается с данными планового мониторинга производственной среды и также используется для оценки возможных рисков. Руководство [2] содержит требования US FDA к имитации процесса наполнения. Рассмотрим их более подробно.

Изучение реального процесса наполнения

В процессе валидации должны учитываться все факторы риска, способные привести к потере стерильности продукта. Поэтой причине процесс наполнения питательной средой должен быть максимально приближен к реальным производственным условиям, включая ситуации «наихудший случай», а также учитывать все, что на практике может влиять на асептику процесса наполнения. US FDA рекомендует при разработке программы наполнения средой учитывать следующие факторы:

- факторы, связанные с максимальной допустимой продолжительностью операции наполнения, и их влияние на риск загрязнения продукта (например, утомление оператора);
- число, вид и сложность обычных вмешательств оператора в каждый процесс наполнения, а также необычных (встречающихся не для каждого процесса наполнения) вмешательств и событий (например, внеплановая остановка, техническое обслуживание, регулировка и наладка оборудования);

- процесс лиофилизации, если он имеет место;
- асептическую сборку оборудования (например, при запуске процесса);
- численность персонала и его активность;
- число асептических загрузок (например, заполняемых контейнеров и их пробок, также как и продукта или других стерильных ингредиентов), используемых в процессе наполнения;
- число рабочих смен, перерывов в работе, переодеваний одежды (если они имеют место);
- виды асептических присоединений / отсоединений оборудования;
- асептический отбор проб;
- скорость и конфигурацию технологической линии наполнения;
- вид системы «контейнер-пробка» (например, размер, вид, совместимость с оборудованием);
- специфические особенности письменных инструкций, касающихся процесса асептического наполнения (например, при выполнении каких условий разрешается пуск линии в работу).

Для каждой повторности проведения процесса наполнения питательной средой должны быть подготовлены в письменной форме (документированы) данные об условиях производства и об операциях и действиях, выполняемых персоналом. Также тщательно должны быть описаны как сам процесс наполнения средой, так и другие операции, сопутствующие процессу наполнения.

Число повторностей

При первой квалификации производственной линии число выполняемых повторностей наполнения питательной средой должно быть таким, чтобы дать надежное подтверждение ее соответствия своему назначению. Однократное наполнение питательной средой не может обеспечить надежный результат. В тоже время и многократно повторенные испытания наполнением средой, но дающие различные результаты, могут дать информацию только о том, что имеет место неуправляемый процесс асептического наполнения, который не может гарантировать стерильность продукта. US FDA рекомендует использовать минимально три повторности наполнения средой. И то, только в том случае, если все три испытания, с первого до последнего, были успешными.

После успешной первоначальной квалификации линии, ревалидацию процесса наполнения следует проводить не позднее, чем через год. И опять необходимо получить три подряд успешных результата.

Каждое изменение в продукте или в используемой для асептического наполнения производственной линии

должно сопровождаться ревалидацией. Любые другие изменения в оборудовании, инженерных системах, персонале, санитарном состоянии производственной среды и пр., способные оказать влияние на асептику процесса, т.е. на его способность защитить продукт от микробиологического загрязнения, должны вызывать ревалидацию процесса методом наполнения питательной средой.

Если наполнение питательной средой дает результаты, которые могут вызвать сомнение в гарантированном обеспечении стерильности процесса, должно быть проведено исследование с целью выявления и устранения источника загрязнения. Только после этого следует проводить повторную ревалидацию.

Продолжительность процесса асептического наполнения

Как долго проводить наполнение питательной средой – очень важный вопрос. Идеально, если испытание проводится в течение такого же времени, что и при реальном производственном процессе. Крайне важно, чтобы испытание наполнением средой было максимально приближено к реальным условиям. Например, оно должно включать в себя все остановки, перерывы в работе, остановки на вмешательство персонала и т.п., которые имеют место при каждом выполнении производственного процесса.

Многие линии асептического наполнения являются автоматическими, работают с высокой скоростью и при минимальном вмешательстве производственного персонала. Однако все еще довольно часто можно встретить оборудование, где имеют место операции наполнения, выполняемые вручную. В этом случае испытание методом наполнения питательной средой обязательно должно быть точно такой же продолжительности, что и в реальном производстве.

Число наполняемой первичной упаковки

Количество первичной упаковки, используемой для испытания наполнением питательной средой, определяется числом первичной упаковки, наполняемой в реальном процессе. US FDA рекомендует использовать следующие значения:

- если серия продукта наполняется в 5 000 единиц первичной упаковки или меньше, то испытание наполнением средой проводят для 5 000 единиц упаковки;
- если серия продукта наполняется более чем в 5 000 единиц упаковки, то наполнение средой проводят для числа упаковок между 5 000 и 10 000 единиц.

Если наполнение в реальных условиях

проводится с высокой долей ручного труда, то наполнение питательной средой проводят для числа первичной упаковки равному числу, имеющему место в реальном производственном процессе.

Питательная среда

Питательная среда, используемая для указанного вида испытаний, применяется та же, что в обычных микробиологических тестах, только жидкая. US FDA упоминает жидкие питательные среды: соево-казеиновую и Сабуро. Обязательно требуется проверять ростовые свойства питательной среды перед испытаниями. При испытаниях ростовых свойств рекомендуемая посевная доза составляет < 100 КОЕ.

Инкубирование заполненной первичной упаковки

Инкубирование заполненных средой первичных упаковок следует проводить при рекомендуемых для указанных сред температурах. Важно, чтобы за все время инкубирования температура в термостате не выходила за пределы 20 – 35°C. Точность поддержания температуры в термостате должна быть в пределах $\pm 2,5^\circ\text{C}$ от значения заданной температуры. Продолжительность инкубирования не должна быть менее 14 суток.

Интерпретация результатов

Современные средства асептического наполнения способны легко давать нулевой результат числа проросших упаковок, используемых для наполнения питательной средой. Если выявляются отдельные проросшие упаковки, то рекомендовано пользоваться следующими критериями:

- 1) Если наполнялось 5 000 упаковок, тоне должно быть ни одной нестерильной упаковки.
 - 1 (одна) нестерильная упаковка требует проведения ревалидации после выявления и устранения причины нестерильности;
- 2) Если наполнялось от 5 000 до 10 000 тысяч упаковок, то:
 - 1 (одна) нестерильная упаковка требует проведения расследования причины для принятия решения проводить повторное испытание (ревалидацию) или нет.
 - 2 (две) нестерильных упаковки требуют проведения ревалидации после выявления и устранения причины нестерильности.
- 3) Если наполнялось более 10 000 упаковок, то:
 - 1 (одна) нестерильная упаковка должна служить причиной расследования причины нестерильности;
 - 2 (две) нестерильных упаковки требуют ревалидации, следующей за выявлением и устранением причины нестерильности.

В любом случае при проведении испытаний наполнением питательной средой необходимо стремиться к тому, чтобы случаи ревалидации, вызванные нестерильностью, были редким исключением.

Заключение

Выше были рассмотрены современные подходы к валидации критических процессов и зон, которые были разработаны US FDA в последние годы. Первая их особенность состоит в том, что они основаны на анализе рисков. Вторая – в том, что все валидационные испытания должны проводиться в условиях максимально приближенных к реальному процессу асептического наполнения. Третья – состоит в очень жестких требованиях как к качеству производственной среды в критических зонах, так и к самому процессу валидации. Все это основано на желании обеспечить гарантированную стерильность готовой продукции, а значит и безопасность пациентов.

Литература

1. Попов А.Ю. Система анализа рисков. Как наиболее эффективно соответствовать требованиям GMP? Чистые помещения и технологические среды, № 1, 2005, с.26 – 30.
2. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, US FDA, September 2004.
3. Попов А.Ю., Мешковский А.П. «Система анализа риска (НАССР) как первый шаг в переходе к работе по правилам надлежащей производственной практики (GMP). Фарматека № 4, 2002, с. 62 – 64.
4. Попов А.Ю. Система анализа рисков, Чистые помещения и технологические среды, № 1, 2004, с.30 – 32.
5. Попов А.Ю. Система анализа рисков. Опыт практического применения, Чистые помещения и технологические среды, № 2, 2004, с.30 – 31.
6. Попов А.Ю. Система анализа рисков. Биологический опасный фактор. Чистые помещения и технологические среды, № 4, 2004, с.22 – 25.
7. Попов А.Ю. Валидация – что, где, когда? «Чистые помещения и технологические среды», № 3, 2003, с.34 – 37.
8. Попов А.Ю., Литовченко В.Г. Валидация проекта чистых помещений. Чистые помещения и технологические среды», № 3, 2003, с.34 – 37.
9. Хербиг Э. Микробиологический мониторинг воздушной среды изолятора. 3, 2003, с.24 -28.
10. EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products /comp. and ed. by Gert Auerhoff – 4 rev. ed –Aulendorf. ECV – Editio-Centor-Verl, 2002
11. Уайт В. Технология чистых помещений. Основы проектирования, испытаний и

За дополнительной информацией
обращаться
к Попову Алексею Юрьевичу:
тел/факс (095) 426-3127,
моб. (095) 774-9246,
e-mail: alex.popov2004@mail.ru