

# МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

## Сумський державний університет

Центр заочної, дистанційної та вечірньої форм навчання

(повна назва інституту/факультету)

Кафедра технології машинобудування, верстатів та інструментів

(повна назва кафедри)

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

Віталій ІВАНОВ

(підпис)

(Ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

грудня

2024 р.

## КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня

«магістр»

(бакалавр/магістр)

зі спеціальності 152 «Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка»

(код та назва)

освітньо-професійної

програми

«Якість, стандартизація та сертифікація»

(освітньо-професійної/освітньо-наукової)

(назва програми)

на тему:

Удосконалення нормативного забезпечення процесу контролю

мікробного навантаження медичних виробів

Здобувача (ки) групи

СТ.мз-31с

(шифр групи)

Мартич Антоніна Юріївна

(прізвище, ім'я, по батькові)

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Антоніна МАРТИЧ

(підпис)

(Ім'я та ПРІЗВИЩЕ здобувача)

Керівник

канд. техн. наук., Юлія ДЕНИСЕНКО

(посада, науковий ступінь, вчене звання, Ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Нормоконтролер

канд. техн. наук., Юлія ДЕНИСЕНКО

(посада, науковий ступінь, вчене звання, Ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Суми – 2024

## РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота магістра становить 62 аркушів, в тому числі 3 рисунки, 3 таблиць, бібліографії із 12 джерел на двох аркушах, один додаток на 15 аркушах.

В роботі проведено аналіз міжнародних стандартів, що містять вимоги та вказівки щодо необхідності розроблення на підприємстві задокументованої системи процедур, яка забезпечить підтримання контрольованого виробничого середовища з мінімальними ризиками забруднень та виготовлення продукту з нульовим чи максимально низьким біонавантаженням.

В роботі здійснено детальний аналіз існуючих виробничих умов, обрано методи дослідження біонавантаження з урахуванням специфіки продукції, впроваджено процеси валідації та визначено процес відбору продуктів для аналізу та допустимі граничні значення біобурдену.

Вдосконалення системи визначення біонавантаження та розробка внутрішнього стандарту дозволили не лише оптимізувати процес визначення біобурдену, але й знизити ризики контамінації продукції, підвищити ефективність контролю якості та забезпечити відповідність міжнародним стандартам.

**Метою роботи** є вдосконалення нормативного забезпечення системи визначення мікробного навантаження (біонавантаження) продукції на підприємстві Plümat Packaging Systems шляхом розроблення стандарту підприємства для регулювання процесу визначення біонавантаження інфузійних систем.

ВДОСКОНАЛЕННЯ, НОРМАТИВНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, МІКРОБНЕ  
НАВАНТАЖЕННЯ, БІОБУРДЕН, СТАНДАРТ

## **ABSTRACT**

The master's qualification work comprises 62 pages, including 3 figures, 3 tables, a bibliography of 12 sources on two pages, and one appendix spanning 15 pages.

The work includes an analysis of international standards containing requirements and guidelines for developing a documented system of procedures within an enterprise. This system ensures a controlled production environment with minimal contamination risks and the production of products with zero or minimal bioburden.

A detailed analysis of existing production conditions was conducted, methods for bioburden analysis were selected considering product specifics, validation processes were implemented, and a procedure for selecting products for analysis with acceptable bioburden limits was determined.

The improvement of the bioburden determination system and the development of an internal standard have not only optimized the bioburden determination process but also reduced product contamination risks, enhanced quality control efficiency, and ensured compliance with international standards.

The objective of the work is to improve the regulatory framework for the system of microbial load (bioburden) determination for products at Plümat Packaging Systems by developing a corporate standard to regulate the process of determining the bioburden of infusion systems.

**IMPROVEMENT, REGULATORY FRAMEWORK, MICROBIAL LOAD,  
BIOBURDEN, STANDARD**

## ЗМІСТ

Вступ.....	4
РОЗДІЛ 1 Аналіз проблеми. Опис об'єкта досліджень.....	11
1.1 Опис підприємства .....	11
1.2 Опис фармацевтичних пакетів з поліолефінових матеріалів з системою з'єднань порт-капа.....	12
1.3 Постановка проблеми.....	15
1.4 Висновок.....	18
РОЗДІЛ 2 Сутність дослідження мікробного навантаження медичних виробів, сучасний стан та нормативне забезпечення .....	19
2.1 Мікробне навантаження медичних виробів: значення та контроль ....	19
2.2 Дослідження вимог нормативного забезпечення підприємства щодо контролю мікробного навантаження.....	19
2.3 Сучасний стан контролю мікробного навантаження медичних виробів в світі .....	21
2.4 Висновок.....	24
РОЗДІЛ 3 Вдосконалення системи визначення біонавантаження та нормативного забезпечення на фірмі Plümat Packaging Systems.....	26
3.1 Дослідження умов виробництва на відповідність вимог стандартів ..	26
3.2 Умови контролю біонавантаження.....	28
3.2.2 Вибір кількості одиниць продукції для аналізу.....	28
3.2.3 Вибірка для аналізу .....	29
3.2.4 Необхідні види аналізів в рамках дослідження біобурдену.....	31
3.2.5 Встановлення граничних значень біобурдену.....	34
3.2.6 Валідація методів визначення біобурдену.....	34
3.3 Взаємодія з зовнішньою незалежною мікробіологічною лабораторією.....	36
3.4 Висновок.....	38

РОЗДІЛ 4 Розроблення стандарту підприємства для регулювання процесу визначення мікробіологічного навантаження інфузійних систем.....	39
4.1. Обґрунтування необхідності розробки стандарту .....	39
4.2 Очікувані результати .....	40
4.3 Структура стандарту.....	40
4.4 Економічна ефективність вдосконалення системи визначення біонавантаження та її нормативного забезпечення на фірмі Plümat Packaging Systems.....	42
4.5 Висновок .....	44
Висновки .....	45
Перелік джерел посилань .....	47
Додаток А Фрагмент проєкту стандарту підприємства.....	49

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У сучасному світі будь-якої промисловості стандарти є не лише фундаментом для забезпечення належної якості продукції, але й необхідною умовою для виходу на міжнародні ринки, де висока конкуренція та вимоги до безпечності продуктів є основоположними. Це особливо актуально для виробників медичних виробів, які стикаються з підвищеними вимогами до якості та безпеки продукції, оскільки вони безпосередньо впливають на здоров'я і життя пацієнтів. Виробництво медичних виробів, таких як інфузійні системи, медичне пакування та інші одноразові матеріали, вимагає дотримання суворих стандартів контролю якості на всіх етапах виробничого процесу. Це пояснюється тим, що будь-які дефекти у таких виробках можуть не лише знизити їхню ефективність, але й створити ризик для здоров'я пацієнтів через контамінацію або недостатню стерильність.

Одним із ключових стандартів, що регулює медичне виробництво, є **GMP (Good Manufacturing Practices)** – Належна виробнича практика. GMP визначає основні принципи для безпечного і контрольованого виробництва стерильних лікарських засобів та медичних виробів, де особлива увага приділяється умовам виробництва, чистим приміщенням, контролю забруднення та кваліфікації персоналу.

Головним завданням GMP Annex 1 є створення умов, за яких стерильність продукції гарантована на кожному етапі виробництва. Це включає належне проектування приміщень, моніторинг чистоти повітря, контроль температури, вологості та інші заходи, що сприяють підтриманню стерильного середовища. Приміщення поділяються на класи чистоти (A, B, C, D), кожен з яких має свої чіткі вимоги щодо допустимого рівня забруднення.

Крім того, особлива увага приділяється валідації всіх технологічних процесів і обладнання. Це означає, що кожен крок виробництва, від підготовки сировини до упаковки готового продукту, має бути детально перевірений і

задокументований. GMP також вимагає належної підготовки персоналу, адже поведінка людей у стерильних приміщеннях може значно впливати на якість продукції.

Документ важливий не лише для фармацевтичних компаній, які виробляють ін'єкції, офтальмологічні засоби чи біопрепарати, але й для контрактних виробників та організацій, що розробляють медичні пристрої. Його дотримання дозволяє забезпечити безпеку пацієнтів і зміцнює довіру до фармацевтичної промисловості в цілому.

Таким чином, GMP Annex 1 є основоположним стандартом у сфері виробництва стерильних засобів, який сприяє підтриманню високих стандартів якості та захисту здоров'я людей.

**ISO 9001. Quality Management Systems — Requirements** (Системи управління якістю — Вимоги) — це міжнародний стандарт, який визначає вимоги до системи управління якістю (СУЯ). Він створений щоб допомагати організаціям виявляти слабкі місця в процесах, усувати їх та запроваджувати підходи для забезпечення постійно високої якості продукції або послуг. Стандарт передбачає регулярний аналіз процесів, моніторинг ключових показників ефективності та запровадження змін для досягнення кращих результатів. Впровадження ISO 9001 дозволяє структурувати процеси, встановити чіткі цілі, визначити відповідальність персоналу та знизити ризики. Сертифікація за ISO 9001 є доказом того, що організація відповідає високим міжнародним стандартам якості та орієнтована на клієнта, що сприяє зміцненню позицій на ринку.

ISO 9001 спрямований на впровадження систематичного підходу до управління якістю, щоб організації могли стабільно надавати продукцію чи послуги, які відповідають очікуванням споживачів і регуляторним вимогам. Він допомагає вдосконалювати процеси, підвищувати прозорість у роботі та підтримувати постійне поліпшення.

Стандарт надає чітку структуру для управління якістю, але залишає свободу у виборі способів його реалізації. Це дозволяє організаціям адаптувати СУЯ під свої потреби, забезпечуючи гнучкість і ефективність.

**ISO 15378. Primary Packaging Materials for Medicinal Products — Particular Requirements for the Application of ISO 9001:2008, with Reference to Good Manufacturing Practice (GMP)** (Матеріали первинної упаковки для лікарських засобів — Специфічні вимоги до застосування ISO 9001:2008 з урахуванням принципів Належної виробничої практики (GMP)) є міжнародним стандартом, розробленим спеціально для виробників первинної упаковки, яка безпосередньо контактує з фармацевтичними препаратами та медичними виробами. Його основна мета — забезпечити якість і безпеку такої упаковки, враховуючи, що навіть найменші відхилення у її характеристиках можуть вплинути на ефективність та безпечність лікарських засобів. Для цього стандарт поєднує вимоги до системи управління якістю та принципи належної виробничої практики (GMP), які є обов'язковими у фармацевтичній галузі. Сертифікація за ISO 15378 є критичною для підприємств, що виробляють первинне пакування для лікарських засобів, включаючи інфузійні системи, оскільки цей стандарт містить вимоги до чистоти, безпеки та контролю забруднень. Він також визначає необхідність організації контрольованих умов і проведення регулярної перевірки, щоб уникнути ризиків забруднення під час виробництва. Його впровадження забезпечує не лише відповідність регуляторним вимогам, а й сприяє захисту кінцевих користувачів — пацієнтів, для яких якість та безпека ліків є критично важливими.

Завдяки чіткому контролю виробничих процесів, матеріалів і готової продукції ISO 15378 дозволяє запобігати ризикам контамінації або будь-якому впливу, що може знизити якість кінцевої продукції. Він також допомагає виробникам упаковки ефективніше організувати роботу, зменшити кількість



браку та оптимізувати процеси, що сприяє підвищенню загальної ефективності підприємства.

**ISO 13485. Medical Devices — Quality Management Systems — Requirements for Regulatory Purposes** (Медичні вироби — Системи управління якістю — Вимоги для регуляторних цілей) – це міжнародний стандарт, розроблений спеціально для медичних виробів, який включає вимоги до систем управління якістю та контролю ризиків, зокрема контроль біобурдену (мікробного навантаження) перед стерилізацією. ISO 13485 орієнтований на забезпечення чистоти виробничих процесів для уникнення забруднення продукції мікроорганізмами. Стандарт охоплює всі аспекти виробництва медичних виробів: від розробки і проектування до виготовлення, установки та обслуговування. Він також враховує вимоги до управління ризиками, моніторингу якості та відстеження продукції на кожному етапі її життєвого циклу. ISO 13485 зосереджується на створенні системи, яка дозволяє виробникам виявляти потенційні проблеми ще до того, як продукція потрапить на ринок.

**ISO 14644. Cleanrooms and Associated Controlled Environments** (Чисті приміщення та пов'язані контрольовані середовища) — це серія міжнародних стандартів, які встановлюють вимоги до класифікації та управління чистими приміщеннями (cleanrooms) і контрольованими середовищами. Вона є основоположною для сфер, де необхідно забезпечувати суворий контроль чистоти повітря, наприклад, у фармацевтиці, мікроелектроніці, виробництві медичних виробів, аерокосмічній промисловості та біотехнологіях.

Основною метою ISO 14644 є створення умов, які мінімізують ризик забруднення продуктів або процесів у виробничих і лабораторних приміщеннях. Забруднення може бути викликане мікрочастками, мікроорганізмами або хімічними речовинами, і його контроль є критично

важливим для забезпечення безпеки й якості продукції, а також для дотримання регуляторних вимог.

Стандарти серії ISO 14644 включають кілька частин, кожна з яких стосується певного аспекту роботи чистих приміщень. Найвідоміша з них — ISO 14644-1, яка визначає класи чистоти повітря на основі концентрації частинок певного розміру. Це дозволяє виробникам і організаціям оцінювати та документувати відповідність своїх приміщень вимогам щодо чистоти.

ISO 14644 також встановлює вимоги до проектування, будівництва, моніторингу та підтримання чистих приміщень. Це включає методи вимірювання чистоти повітря, правила управління потоками повітря та вимоги до поведінки персоналу. Завдяки цьому стандарт дозволяє створити і підтримувати середовище, яке відповідає високим вимогам чистоти.

Дотримання ISO 14644 є важливим для організацій, які працюють у регульованих галузях. Воно дозволяє забезпечити відповідність продукції міжнародним стандартам і вимогам клієнтів, а також зменшити ризики, пов'язані з потенційним забрудненням. Крім того, стандарт сприяє підвищенню ефективності процесів і допомагає організаціям підтримувати високу репутацію на ринку.

Усі ці стандарти в комплексі створюють необхідні умови для виробництва медичної продукції, яка відповідає найвищим вимогам безпеки та ефективності.

Дотримання міжнародних стандартів є важливим конкурентним фактором на ринку медичних виробів. Продукція, яка відповідає стандартам ISO та GMP, має значно вищу довіру з боку медичних установ і пацієнтів, а також легше виходить на міжнародні ринки. Це дозволяє підприємствам зберігати конкурентоспроможність і забезпечувати високу якість продукції. Окрім того, сертифікація є доказом відповідальності виробника та гарантією того, що його продукція не зашкодить здоров'ю пацієнтів, що особливо важливо у медичній сфері.

**Метою роботи** є вдосконалення нормативного забезпечення системи визначення мікробного навантаження (біонавантаження) продукції на підприємстві Plümat Packaging Systems шляхом розроблення стандарту підприємства для регулювання процесу визначення біонавантаження інфузійних систем.

Для досягнення поставленої мети в роботі були встановлені та вирішені наступні **завдання**:

1. Дослідити сучасний стан та перспективи розвитку методів контролю біонавантаження.
2. Дослідити вимоги нормативних документів щодо контролю біонавантаження.
3. Розробити стандарт підприємства для регулювання процесу визначення біонавантаження інфузійних систем.

Це включає адаптацію методів аналізу до специфіки продукції, розробку коригувальних коефіцієнтів, оптимізацію процесів взаємодії з незалежними лабораторіями, а також забезпечення відповідності міжнародним стандартам.

**Об'єкт дослідження** – процес процесу визначення біонавантаження інфузійних систем.

**Предмет дослідження** – нормативне забезпечення процесу визначення біонавантаження інфузійних систем.

**Практична цінність.** Впровадження стандарту підприємства дозволить стандартизувати процес контролю біонавантаження, враховуючи особливості продукції підприємства, що підвищить якість результатів аналізу. Стандартизація процесу і чіткий розподіл зон відповідальності сприятимуть поліпшенню контролю мікробіологічної безпеки продукції та допоможуть підприємству краще управляти процесами. А адаптація методів під специфіку продукції та їх валідація дозволяє підвищити точність результатів, скоротити витрати на тестування та зменшити кількість зайвих аналізів.

Таким чином, результати дипломної роботи мають велике значення для підвищення безпеки та якості продукції і вдосконалення внутрішніх процесів на підприємстві Plümat Packaging Systems.

Результати проведеної роботи мають значний потенціал для використання іншими підприємствами, що працюють у сфері виробництва медичних виробів. Вони демонструють приклад системного підходу до впровадження контролю мікробіологічного забруднення, включаючи оптимізацію методів аналізу, валідацію процесів, розробку внутрішніх стандартів та ефективну взаємодію із зовнішніми лабораторіями. Запропоновані рішення можуть стати базою для адаптації аналогічних процедур на інших підприємствах.

**Особистий внесок здобувача.** Основні наукові результати дослідження, що виносяться на захист, одержані автором самостійно або за його активної участі.

**Апробація роботи.** Немає.

**Публікації.** Підготовлено тези доповіді на XII Всеукраїнську науково-технічну конференцію «Сучасні технології у промисловому виробництві (СТПВ-2025)».

**Структура й обсяг кваліфікаційної роботи магістра.** Робота складається із вступу, трьох розділів, переліку джерел посилань. Обсяг кваліфікаційної роботи магістра (без врахування додатків) становить становить 62 аркушів, в тому числі 3 рисунки, 3 таблиць, бібліографії із 12 джерел на двох аркушах, один додаток на 15 аркушах

## **РОЗДІЛ 1**

### **АНАЛІЗ ПРОБЛЕМИ. ОПИС ОБ'ЄКТА ДОСЛІДЖЕНЬ.**

#### **1.1 Опис підприємства**

У даній дипломній роботі буде розглянуто аспект контролю мікробної контамінації на підприємстві, яке займається виробництвом інфузійних пакетів та систем з'єднань для них.

Plümat Packaging Systems є відомим німецьким підприємством, що спеціалізується на розробці та виробництві високоякісних пластикових компонентів для фармацевтичного пакування, зокрема, інфузійних систем. Заснована як частина Plümat Group, компанія з 2008 року працює незалежно, зосереджуючись на виробництві медичного пакування, яке відповідає високим стандартам якості та безпеки.

Plümat Packaging Systems займається розробкою та виготовленням пакувальних рішень, які включають поліолефінові пакети та системи з'єднання для інфузійних продуктів, таких як SFC (Single Function Connector) для інфузійних пакетів. Ці системи забезпечують простоту використання, надійність і високу гігієну, що є важливими аспектами у фармацевтичній промисловості. Компанія також пропонує індивідуальні рішення для різних типів медичного пакування, що задовольняють специфічні потреби клієнтів у сфері охорони здоров'я.

Plümat Packaging Systems активно впроваджує інновації у виробництві, що дозволяє створювати сучасні автоматизовані рішення для виготовлення медичних пакетів та компонентів. Компанія має виробничу площу понад 3,400м<sup>2</sup>, включно з чистими приміщеннями ISO класу 8, що гарантує контроль мікробної чистоти відповідно до міжнародних стандартів. Підприємство сертифіковане за стандартами ISO 9001, ISO 15378 та ISO 14644-1, що свідчить про високу якість продукції та надійність виробничих процесів. Також Plümat регулярно проходить зовнішні аудити для забезпечення відповідності всім вимогам фармацевтичного виробництва.

Компанія активно займається науково-дослідницькою діяльністю, що призвело до отримання численних патентів у сфері фармацевтичного пакування. Зокрема, Plümat Packaging Systems розробила власні системи з'єднання для інфузійних пакетів – SFC, які є зручними у використанні кінцевим споживачем, забезпечують надійну герметичність і стерильність та є економічно привабливими як для виробника так і для клієнтів.

Plümat Packaging Systems приділяє особливу увагу екологічній безпеці та стійкості виробництва. Завдяки сучасному обладнанню, автоматизованим процесам і тренуванню персоналу компанія забезпечує зниження виробничих витрат та мінімізацію впливу на навколишнє середовище. Використання високочистих матеріалів і регулярний контроль якості на всіх етапах дозволяє компанії утримувати лідерські позиції на ринку.

Підтримуючи тривалі партнерства з клієнтами у сфері фармацевтичної промисловості, Plümat Packaging Systems прагне постійно вдосконалювати технології виробництва та надавати інноваційні рішення для медичного пакування. Компанія працює з провідними міжнародними виробниками, забезпечуючи світовий рівень обслуговування та підтримки, що сприяє подальшому розвитку та зростанню [1].

## **1.2 Опис фармацевтичних пакетів з поліолефінових матеріалів з системою з'єднань порт-капа**

В дипломі будуть розглянуті продукти, які виготовляє компанія Plümat Packaging Systems – фармацевтичні пакети з поліолефінових матеріалів зі спеціальною системою з'єднань (порт-капа), а також окремі елементи з'єднань: порти та капи, оскільки компанія пропонує ринку як і готовий комплексний продукт (фармацевтичні пакети з системою з'єднань), так і окремі його компоненти (порти, капи).

Такі інфузійні пакети мають багатофункціональне призначення в галузі медицини. Їх можна використовувати для зберігання інфузійних розчинів і стерильних медичних рідин, для зберігання крові (резервів крові), для

парентерального годування. Інфузійні пакети потребують систем наповнення та видалення, які мають так звані порти. Залежно від призначення пакети можуть мати один, два або більше портів. Порти, в свою чергу, закриваються капами, в яких вкладено диск з поліізопрену для забезпечення герметичності системи з'єднань.

Інфузійні пакети призначені для одноразового використання і мають відповідати високим вимогам щодо герметичності, стерильності та здатності до стерилізації.



Рисунок 1 – Інфузійний пакет з системою з'єднань порт-капа.

Рисунок 1 показує приклад інфузійного пакета з отворами (1), який містить пластикові елементи – порти (2). Пакет може мати різний об'єм (від 0,1 до 5 літрів), відповідно ширина і довжина пакету може також змінюватися.

Порт (2) приварений між двома плівками (3). Плівкою служить тришарова поліпропіленова плівка. Шар, звернений до внутрішньої частини пакету, має найнижчу температуру розм'якшення та/або температуру плавлення для легкого та ефективного зварювання. Середній шар може служити бар'єрним шаром. Шар на зовнішній стороні пакета може служити

захисним шаром. Товщина плівки знаходиться в діапазоні приблизно 0,1-1 мм. Поєднання шарів пластикової плівки дозволяє її стерилізування.

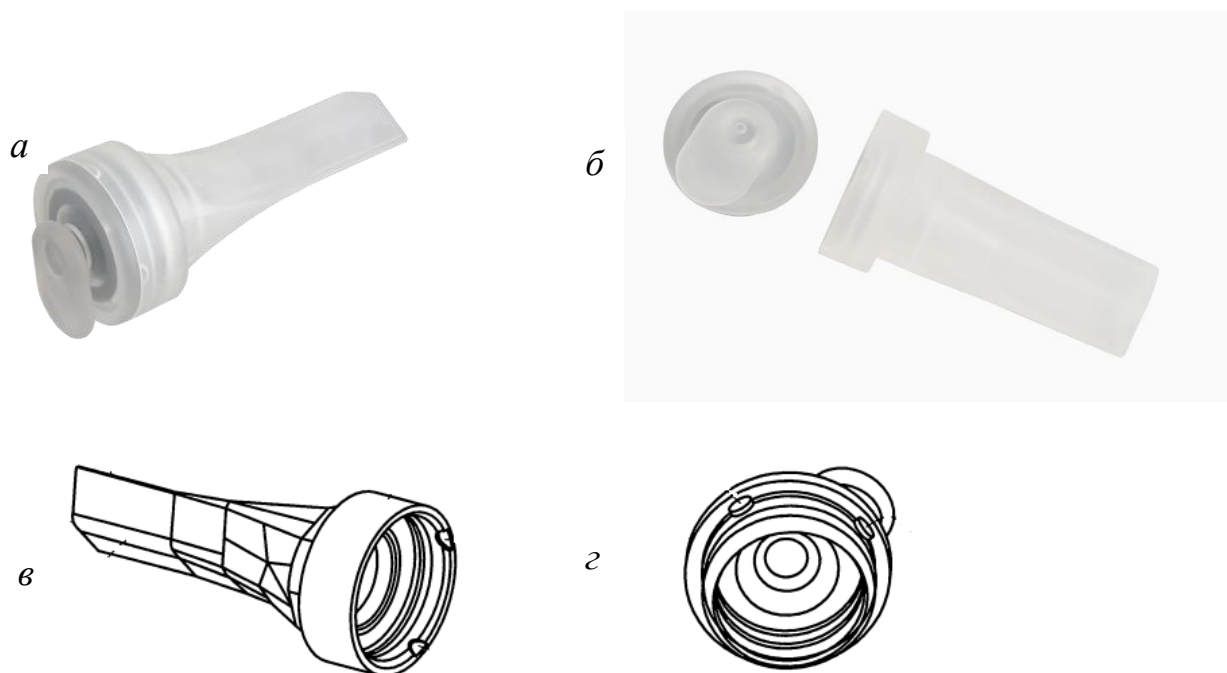


Рисунок 2 – Система з'єднань для інфузійного пакету порт-капа.

Порт (Рис.2 в) має довжину від 3 до 5 см. Товщина стінки порту становить приблизно від 0,5 до 1 мм в зоні зварювання порту і збільшується до понад 2 мм. Головна частина порту на другому кінці є круглою. У першій перехідній області реалізується перехід від ромбічного поперечного перерізу до круглої форми. Головна частина порту на другому кінці має діаметр від 1,5 до 2 см.

На Рис. 2 в чітко видно дві з чотирьох виїмок для фіксуючих виступів капи (Рис.2 г) у головній частині порту. Коли капа зачіпається, ці виїмки приймають фіксуючі виступи, розташовані на капі (Рис.2 г), і, таким чином, можуть впливати на орієнтацію капи або утримувати її у цій орієнтації та служити пристроєм проти прокручування.

Капа сконструйована із заданою точкою розриву, в якій пластикова частина у формі ручки може бути відламана. В капу вставляється поліізопреновий диск,



який можна проткнути канюлею після того, як пластикова частина у формі ручки буде відламана.

Порти та капи виготовлені з поліпропілену за допомогою процесу лиття під тиском за високих температур [2].

### **1.3 Постановка проблеми**

Незважаючи на те, що такі стандарти, як ISO 15378, ISO 13485, ISO 14644 та GMP, встановлюють загальні вимоги щодо дотримання санітарного стану виробництва і попередження мікробного забруднення, наголошують на необхідності контролювати мікробіологічний стан продукції, вони не надають конкретних інструкцій стосовно методів, засобів та величин контролю мікробної контамінації продукції на підприємствах.

Розглянемо детальніше, які саме вказівки відображають вищезначені стандарти.

#### **ISO 15378. Primary Packaging Materials for Medicinal Products — Particular Requirements for the Application of ISO 9001:2008, with Reference to Good Manufacturing Practice (GMP)**

1. Організація повинна розробити та підтримувати задокументовані вимоги до чистоти первинних пакувальних матеріалів і до процедур запобігання забрудненню обладнання або продукції.

2. Організація повинна визначити та керувати ризиками, які можуть призвести до забруднення первинної упаковки, наприклад:

- а) особиста гігієна та здоров'я;
- б) особистий одяг і прикраси, включаючи пірсинг і макіяж;
- в) куріння, їжа, жування жуйки, пиття та прийом ліків;
- г) оброблення та видалення відходів;
- д) мікробіологічне забруднення;
- е) Захисний одяг відповідно до класифікації робочої зони [3].

## **ISO 13485. Medical Devices — Quality Management Systems — Requirements for Regulatory Purposes**

Оскільки багато медичних пристроїв використовуються в асептичних приміщеннях (наприклад, операційних) або безпосередньо контактують з пацієнтом, «гігієна» є важливою вимогою для багатьох виробників медичних пристроїв. Це враховує ISO 13485 зі спеціальними вимогами до стерильних виробів. Але навіть продукти, які не обов'язково повинні бути стерильними самі по собі (наприклад, діагностика *in vitro*), можуть через неконтрольовані умови навколишнього середовища (частинки повітря, вологість повітря, кімнатна температура, бактеріальне забруднення) або засоби постачання (вода, газ)) зазнати впливу та порушення власної ефективності. Це може призвести до будь-чого: від скорочення терміну зберігання до неправильних показань. Тому, щоб максимально усунути забруднення продуктів, ISO 13485 вимагає від компанії встановити документально підтвержені вимоги до гігієни, робочого середовища та чистоти продуктів [4].

## **ISO 14644-5. Cleanrooms and associated controlled environments — Part 5: Operations**

1. Необхідно запровадити та задокументувати систему операційних процедур, яка формує основу для виробництва якісної продукції та процесів, для яких розроблено чисте приміщення.

2. Набір факторів ризику, відповідних використанню чистих приміщень, повинен визначити зони ризику забруднення процесу. Необхідно встановити процес моніторингу цих ризиків, щоб можна було вжити заходів, коли умови порушують межі забруднення для класифікації чистих приміщень.

3. Необхідно провести оцінку ризику, щоб визначити всі фактори контролю забруднення, які можуть вплинути на вироблену продукцію або процеси, що здійснюються в чистому приміщенні [5].

## **Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products.**

1. Виробництво стерильних виробів підлягає особливим вимогам з метою мінімізації ризиків мікробіологічного забруднення, а також забруднення частинками та пірогеном. Багато залежить від кваліфікації, підготовки та ставлення задіяного персоналу. Забезпечення якості є особливо важливим, і цей тип виробництва повинен суворо дотримуватись ретельно встановлених і перевірених методів підготовки та процедури. Не можна покладатися виключно на стерильність або інші аспекти якості на будь-який кінцевий процес або випробування готової продукції.

2. Метою Додатку є надання вказівок щодо виробництва стерильних виробів. Однак деякі принципи та вказівки, такі як стратегія контролю за забрудненням, дизайн приміщень, класифікація чистих приміщень, кваліфікація, валідація, моніторинг і одяг для персоналу, можуть використовуватися для підтримки виробництва інших продуктів, які не призначені для стерильності, таких як певні рідини, креми, мазі та біологічні проміжні продукти з низьким біологічним навантаженням, але де контроль і зменшення забруднення мікроорганізмами, частинками та ендотоксинами чи пірогенами вважається важливим. Якщо виробник вирішує застосувати інструкції до нестерильних виробів, він повинен чітко задокументувати, які принципи було застосовано, і відповідність цим принципам має бути продемонстровано.

3. Аналіз біонавантаження слід проводити для кожної партії як для асептично наповненого продукту, так і для остаточно стерилізованого продукту, а результати розглядати як частину остаточного аналізу партії. Повинні бути визначені обмеження для біологічного навантаження безпосередньо перед кінцевим процесом стерилізації, які пов'язані з ефективністю методу, який буде використовуватися. Зразки повинні бути відібрані, щоб бути репрезентативними для найгіршого випадку (наприклад, наприкінці часу витримки) [6].

## **1.4 Висновок**

Як бачимо, вказані стандарти містять вимоги та вказівки щодо необхідності розроблення на підприємстві задокументованої системи процедур, яка забезпечить підтримання контрольованого виробничого середовища з мінімальними ризиками забруднень та виготовлення продукту з нульовим чи максимально низьким біонавантаженням. Тим часом, вони надають свободу в способі реалізації такої системи для підприємств.

У зв'язку з цим для виробників, які працюють у сфері медичних виробів, надзвичайно важливо впроваджувати внутрішні стандарти та методики, які базуються на більш детальних рішеннях.

## **РОЗДІЛ 2**

### **СУТНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБНОГО НАВАНТАЖЕННЯ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ, СУЧАСНИЙ СТАН ТА НОРМАТИВНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ**

#### **2.1 Мікробне навантаження медичних виробів: значення та контроль**

Одним із ключових аспектів, який впливає на безпеку медичних виробів, є контроль мікробної контамінації, або біобурдену. Біобурден – це кількість мікроорганізмів, що підтримують життєздатність на медичному виробі або всередині нього, до моменту проведення стерилізації. У разі виробництва інфузійних систем це особливо важливо, оскільки будь-яка контамінація може призвести до інфекцій або інших негативних наслідків для пацієнтів.

На підприємстві Plümat Packaging Systems продукція виробляється в чистих приміщеннях класів C і D (за класифікацією GMP), але кінцеві вироби не є стерильними. Так як компанія поставляє проміжний продукт (ненаповнені інфузійні пакети, системи з'єднань) і в подальшому з даним продуктом будуть проводитися ще подальші маніпуляції (наповнення рідиною, закриття капою), то кінцеву стерилізацію буде проводити клієнт, який наповнює пакети та завершає цикл виготовлення готового продукту. Але виробництво Plümat Packaging Systems має забезпечити якнайменший та контрольований рівень мікробіологічного навантаження своїх інфузійних продуктів, які надаються на ринок. Для клієнтів детальна інформація про мікробне навантаження продукту є надзвичайно важливою для вибору подальшого способу, часу та потужності стерилізації.

#### **2.2 Дослідження вимог нормативного забезпечення підприємства щодо контролю мікробного навантаження**

На підприємстві Plümat Packaging Systems впроваджена інтегрована система менеджменту якості відповідно стандартам DIN EN ISO 9001 та

DIN EN ISO 15378, яка зосереджується на вимогах споживачів фармацевтичного сектора. В межах існуючої системи менеджменту розроблено детальну документацію, що регулює основні процеси, важливі для забезпечення якості та безпечності продукції. Зокрема, ці документи охоплюють такі аспекти, як: контроль якості готової продукції, контроль сировини та допоміжних матеріалів, доступ до чистих приміщень, внутрішнє навчання, очистка обладнання та прибирання приміщень, внутрішні аудити, поводження з некондиційним продуктом та інші. Ця чітко структурована документація забезпечує ефективне управління основними процесами виробництва та створює міцну основу для подальшого вдосконалення системи якості. Вона дозволяє розширювати контроль за безпечністю продукції, впроваджувати новітні методи аналізу та забезпечувати відповідність продукції вимогам фармацевтичної галузі.

У рамках даної дипломної роботи буде розроблено внутрішній стандарт підприємства щодо контролю мікробного навантаження продукції (біобурдену), що дозволить здійснювати регулярний моніторинг і оцінку рівня мікробного забруднення, тим самим підвищити рівень мікробіологічної безпеки продукції й забезпечить стабільно високу якість. Оскільки інфузійні системи є важливим елементом медичних процедур і часто використовуються в стерильних умовах, виробник зобов'язаний забезпечити їхню безпечність і мінімізувати ризик мікробної контамінації.

У цьому контексті важливу роль відіграє міжнародний стандарт ISO 11737-1 Sterilization of health care products – Microbiological methods – Part 1: Determination of a population of microorganisms on products, що регулює мікробіологічні методи контролю біобурдену на виробах перед їх стерилізацією. Він містить рекомендації щодо методів визначення мікробного навантаження, видів середовищ для культивування мікроорганізмів і умов інкубації. Це дозволяє виробнику отримувати точні дані щодо рівня мікробної контамінації та ефективно управляти процесом стерилізації. Використання

цього стандарту є важливим кроком у зменшенні ризику зараження пацієнтів та гарантуванні безпечності продукції.

Але в стандарті також наголошується, що точний розрахунок біобурдену є неможливим і на практиці визначення біологічного навантаження проводиться за відповідно обраним та пристосованим до вихідних умов методом. Через велику різноманітність конструкцій та матеріалів медичної продукції, було б недоцільно встановити універсальний метод для всіх випадків. З цієї ж причини, процес зняття (змивання) мікроорганізмів для визначення їх кількості з різних видів продукції буде відрізнятися. Крім того, треба дослідити та врахувати типи мікроорганізмів, які можуть знаходитися та будуть життєздатними на чи в певному виробі, від цього будуть залежати умови культивування мікроорганізмів для їх подальшого підрахунку та ідентифікації.

### **2.3 Сучасний стан контролю мікробного навантаження медичних виробів в світі**

Мікробіологічний спеціаліст Мохаммад Науман Алі лабораторії Tentamus Pharma UK, що спеціалізується на проведенні всебічного мікробіологічного тестування для низки областей, з першочерговою увагою до фармацевтичних препаратів і медичних пристроїв, також виділив можливі проблеми при тестуванні медичних приладів на мікробіологічне навантаження. В своїй статті „Ensuring medical device safety: the roles of bioburden assessment and sterility testing” від 10 жовтня 2024 року [7] він зазначив, що тестування на біонавантаження має свої труднощі, зокрема пов’язані зі складністю та розмірами медичних пристроїв, які можуть заважати ретельній оцінці. Більші або складніші пристрої можуть бути неадекватно представлені в стандартній вибірці, що може призвести до прогалин в оцінці. Важливо зазначити, що результати аналізів охоплюють лише протестовані зразки, тому не завжди гарантують безпеку всієї партії виробів. Для мінімізації

ризиків лабораторії повинні валідувати свої методи оцінки, а виробники – впроваджувати жорсткі заходи контролю якості [7].

Також й інші проблематичні питання у визначенні біобурдену були описані різними вченими. Як от французькі спеціалісти в статті Focus on Bioburden Culture Media and Medical Devices 2023 року зазначили, що мікробіологічні культурні середовища є основою тестів на біонавантаження, проте традиційне культивування не може виявити всі мікроорганізми які можуть бути присутніми на медичному пристрої. В останні роки було виділено багато нових бактеріальних видів для яких мають використовуватися специфічні середовища культивування. Таким чином підбір або навіть розробка інноваційних культурних середовищ є справжнім викликом для лабораторій, який дозволяє швидше і легше виявляти присутні мікроорганізми а отже забезпечує достовірний результат біонавантаження [8].

Японський вчений Х. Шінтані в своєму дослідженні Validation Study of Rapid Assays of Bioburden, Endotoxins and Other Contamination, 2016 року висвітлив недоліки традиційних методів тестування біобурдену, такі як довготривалість та трудомісткість. Загалом, такі тести потребують інкубування та оброблення даних, що може тривати до декількох тижнів. Альтернативою є використання швидких мікробіологічних методів, що дозволяють отримати результати практично в режимі реального часу. Це б дозволило керівництву реагувати на випадки мікробного зараження своєчасніше, могло б забезпечити економію коштів і більшу ефективність випробувальних лабораторій. Незважаючи на підтвержені переваги і те, що багато з нових методів були прийняти харчовою промисловістю та клінічними лабораторіями, фармацевтична та біофармацевтична промисловість сприймає дещо сповільнено альтернативні швидкі мікробіологічні методи, через значні розбіжності в результатах в порівнянні з традиційними методами [9].



Швейцарські спеціалісти провели валідацію приладу Milliflex<sup>®</sup> Quantum, виробництва французької компанії MilliporeSigma, для швидкого тестування фармацевтичних продуктів на біонавантаження. Метод тестування заснований на флуоресцентному фарбуванні зростаючих мікроорганізмів. Він виявляє мікробні колонії задовго до того, як вони стають видимими для ока, і таким чином значно скорочує час отримання результату, який може зайняти кілька днів при використанні традиційних мікробіологічних методів.

Для валідації було використано комбінацію фармакопейних штамів, а також широкий вибір власних ізолятів. Результати були оцінені щодо фармакопейного критерію прийнятності  $\geq 70\%$  відновлення порівняно з традиційним методом. Швидке біонавантаження на основі Milliflex<sup>®</sup> Quantum було успішно перевірено як альтернативний метод традиційному тесту. При цьому тривалість тестування скорочується з традиційних 5-7 днів до 72 годин. Такий підхід допомагає швидше вирішувати випадки забруднення, отримати кращий контроль і розуміння виробничого процесу [10].

Американський вчений А.Л. Саламан-Байрон в своїй роботі *Bioburden Method Suitability for Cleaning and Sanitation Monitoring: How Far We Have to Go?* Показав, що ефективність відновлення та повторюваність біонавантаження значно залежить від поверхні, на якій знаходяться мікроорганізми. Якщо досліджуваний предмет виготовлений з пористого матеріалу – такий як пластик, а інший – з непористого, наприклад, нержавіюча сталь, то процент мікроорганізмів, яких можна вилучити з даного предмету, буде різним. Деякі поверхні сприяють міцному щепленню мікроорганізмів, що перешкоджає їх видалення з поверхні для подальшого підрахунку. Тому метод вилучення має бути ретельно підібраний і валідований для кожного продукту [11].

Британські вчені в статті *Optimal conditions for the recovery of bioburden from pharmaceutical processes: a case study*, 2013 року розглянули вплив різних факторів, зокрема методу, культурних середовищ та параметрів інкубації, на

відновлюваність і підрахунок біонавантаження. Вони провели інкубацію мікроорганізмів за різних температурних режимів: 20-25 °С, 30-35 °С, 36-38 °С та з різною тривалістю: 2 дні, 5 днів, 7 днів. Такі режими є найчастіше використовуваними та рекомендовані в мікробіологічних практиках. За результатами дослідження один із температурних режимів інкубації (36–38°С) дав статистично значно нижчі середні показники відновлення порівняно з іншими режимами. Дослідження також враховувало час інкубації. Результат був такий, що найдовший вивчений час інкубації істотно не відрізнявся від найкоротшого вивченого часу інкубації. Тобто, не було суттєвої різниці в підрахунках біобурдену після п'яти і семи днів інкубації. Такі результати дозволяють скоротити тривалість аналізу і використовувати нижчі температури інкубації. Але вчені зазначають, що кожен досліджуваний об'єкт відрізнятиметься за типами матеріалів, способом обробки, використовуваним культурним середовищем і типовим рівнем біонавантаження. Тим не менш, метою авторів було показати, що доцільно переглядати поточні режими та методи визначення біобурдену, щоб побачити, чи є вони оптимальними [12].

## **2.4 Висновок**

Як ми бачимо, аналіз біонавантаження медичних виробів є важливою та обговорюваною темою, з якою стикається кожен виробник продуктів медичного призначення, будь то лікарські засоби, медичні вироби та устаткування, чи упаковка. За останнє десятиліття було досліджено велику кількість методів для визначення біобурдену та запропоновано багато вдосконалень до традиційних методів, що допомагають скоротити час тестування, підвищити відновлюваність біобурдену, підібрати оптимальні режими для досліджуваного об'єкту.

Тим не менш, всі сходяться думкою, що не існує універсального методу для дослідження біобурдену. Залежно від конфігурації та складності конструкції виробу, від величини, від використовуваного матеріалу, способу виготовлення продукту, від видів мікроорганізмів, які можуть існувати на чи в

досліджуваному об'єкті, будуть відрізнятися і методи визначення біонавантаження. Тому завданням кожної організації, що займається виготовленням продукції медичного призначення, є перевірка, документування та впровадження відповідних методик тестування для свого випадку.

### РОЗДІЛ 3

## ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ВИЗНАЧЕННЯ БІОНАВАНТАЖЕННЯ ТА НОРМАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НА ФІРМИ PLÜMAT PACKAGING SYSTEMS

### 3.1 Дослідження умов виробництва на відповідність вимог стандартів

На виробництві інфузійних систем фірми Plümat Packaging Systems впроваджено комплекс заходів для запобігання мікробіологічному забрудненню продукції та забезпечення високої якості виробів.

До таких заходів відноситься:

- **облаштування чистих приміщень класу С та D.** Виробничі процеси здійснюються в контрольованих зонах відповідно до вимог GMP. Чисті приміщення обладнані сучасними системами фільтрації та вентиляції, що підтримують необхідний рівень чистоти повітря, а також забезпечують дотримання температурно-вологісного режиму;
- **впровадження санітарно-гігієнічної системи на виробництві,** яка включає правила гігієни персоналу, що працює у чистих приміщеннях, ретельний контроль поведінки з сировиною, матеріалами, устаткуванням та готовою продукцією. Процеси очищення обладнання, поверхонь і робочого одягу регулюються детальними протоколами, які регулярно перевіряються на ефективність;
- **система моніторингу мікробіологічного стану середовища,** яка включає регулярний контроль повітря, поверхонь і води, що використовуються у виробничих процесах.
- **дотримання процедур ризик-менеджменту,** які дозволяють оцінити потенційні джерела забруднення та розробити превентивні заходи для їх усунення.
- **валідація технологічних процесів та обладнання.** Всі виробничі процеси проходять валідацію для підтвердження їхньої відповідності вимогам

безпеки. Валідація охоплює не лише виробниче обладнання, але й процеси очищення та дезінфекції, щоб гарантувати їхню ефективність у запобіганні контамінації;

– **відбір кваліфікованого персоналу та постійне навчання.** Співробітники проходять відбір і регулярне навчання щодо роботи в чистих приміщеннях, правил поведження з продукцією, використання спеціального обладнання та дотримання вимог GMP. Постійне підвищення кваліфікації персоналу допомагає швидко адаптуватися до змін у стандартах та новітніх технологіях;

– **автоматизація виробничих процесів,** що дозволяє значно скоротити кількість ручних операцій і безпосередній контакт персоналу з продуктом. Це не лише зменшує ризик мікробіологічного забруднення, а й підвищує ефективність та точність виробництва.

– **використання матеріалів і сировини високої якості.** Сировина і комплектуючі деталі для інфузійних систем ретельно перевіряються на відповідність стандартам якості та безпеки, що значно зменшує ризик внесення мікробіологічного забруднення на ранніх етапах;

– **контроль ланцюга постачання.** Вибір постачальників здійснюється за вивіреними критеріями, а постачання матеріалів супроводжується ретельним аналізом документів і зразків;

– **аудити та внутрішній контроль.** Регулярно проводяться внутрішні аудити, що оцінюють відповідність процесів встановленим вимогам. Крім того, впроваджено систему зворотного зв'язку для швидкого виявлення та усунення можливих відхилень.

До того ж, сама технологія виготовлення портів та кап передбачає лиття пластику під тиском за високих температур, що забезпечує відсутність мікроорганізмів на свіжовиготовленому продукті, так як екстремальні умови виробництва знищують будь-які потенційні контаміанти.

Основною метою таких заходів є мінімізація біобурдену продукції до моменту її передачі замовнику, що відповідає вимогам міжнародного стандарту ISO 11737-1, де йдеться, що мікробіологічне навантаження медичних виробів має бути зведено до мінімуму перед стерилізацією. Це дозволяє забезпечити ефективність стерилізаційного процесу та зменшити ризик залишкової контамінації. Дотримання цього принципу є критично важливим для безпеки пацієнтів і відповідає основним вимогам належної виробничої практики (GMP) та регуляторних стандартів у сфері охорони здоров'я.

### **3.2 Умови контролю біонавантаження**

Підприємство Plümat Packaging Systems не має своєї власної мікробіологічної лабораторії, тому визначення біонавантаження продукції має проводити акредитована зовнішня незалежна лабораторія. Методи аналізів мають бути ретельно підібрані та валідовані для кожного продукту.

#### **3.2.1. Вибір продуктів для аналізу**

Продукти виробництва Plümat Packaging Systems, що підлягають аналізу біобурдену:

- Інфузійні пакети з системою з'єднань порт-капа в різних об'ємних варіаціях;
- Порти та капи, як окремі компоненти інфузійних систем.

Порти та капи можуть бути об'єднані в один вид продуктів і аналізуватися за однакових умов, оскільки вони виготовлені за однією технологією, з одного матеріалу, при однакових умовах та мають порівняно однакові розміри та складність конструкції.

#### **3.2.2 Вибір кількості одиниць продукції для аналізу.**

Як вже згадувалося раніше, продукція виготовляється в контрольованих умовах та має прогнозований дуже низький рівень біобурдену. В таких випадках, на окремих одиницях продукції може бути неможливо точно

визначити його кількість. Тим паче, самі вироби (порти та капи) мають невеликі розміри. Тому для оптимізації методів визначення біобурдену передбачається об'єднання кількох одиниць продукції в одну пробу для тестування з подальшим розрахунком на одну одиницю.

Було визначено кількість одиниць продукції, які потрібно об'єднати для кожного типу виробу:

– для **портів та кап** проба складається з **32 одиниць**, така кількість також відповідає кількості пустот в прес-формі для портів та кап, таким чином, при виготовленні за допомогою лиття поліпропілену під тиском за високих температур, кожні 20 секунд можна одночасно отримати 32 одиниці.

– для **інфузійних пакетів** проба складається з **2 одиниць** (для об'єму більше 1л) або **4 одиниць** (об'єм до 1л включно).

Цей підхід дозволяє отримати достатню кількість мікроорганізмів для аналізу, що забезпечує більш точну оцінку рівня біобурдену на продукції.

### 3.2.3 Вибірка для аналізу

Для визначення біобурдену продукції було встановлено частоту відбору зразків. Для портів та кап розмір однієї партії становить 1 мільйон одиниць продукції. Виробництво партії здійснюється за однакових умов безперервно, цілодобово, без зупинки обладнання. Таким чином, технологічні умови залишаються стабільними, а ризик мікробної контамінації є незмінним протягом усього процесу в рамках однієї партії.

З огляду на це, прийнято рішення відбирати зразки у ключових точках — на початку та наприкінці виробництва партії, оскільки саме ці етапи є найбільш вразливими щодо можливого мікробного забруднення і можуть дати показову оцінку для всієї партії продукції. Зокрема, для кожного з цих етапів відбираються дві проби по 32 одиниці продукції.

Одна з проб піддається аналізу для визначення рівня біобурдену, а інша зберігається як контрольний зразок для можливого повторного аналізу або перевірки, якщо це буде необхідно. Такий підхід дозволяє забезпечити більш

точний контроль мікробної безпеки продукції та зберігати можливість перевірки результатів у разі виникнення сумнівів.

Для інфузійних пакетів розмір партії становить від 2000 до 10 000 одиниць продукції (залежно від об'єму пакетів), які виготовляються також у межах одного безперервного технологічного процесу. Зважаючи на стабільність умов виробництва, для цієї категорії продукції прийнято рішення також відбирати зразки у найвразливіших точках (в сенсі загрози контамінації) — на початку та наприкінці партії.

Для кожного з цих етапів відбираються дві проби продукції. Розмір проби залежить від об'єму пакетів. Для пакетів об'ємом до 1 літра включно одна проба складається з чотирьох одиниць продукції. Для пакетів об'ємом від 1 літра одна проба складається з двох одиниць продукції. Як і у випадку з системами з'єднань (порти та капи), одна проба піддається аналізу, а інша зберігається як контрольний зразок.

Параметри, за якими формується вибірка для кожного виду продукції, були зведені в таблицю і надані нижче (Табл.1).

Таблиця 1 – Параметри відбору зразків

<b>Назва продукції</b>	<b>Кількість одиниць в партії</b>	<b>Кількість одиниць для аналізу</b>	<b>Частота відбору</b>
<b>Порти та капи</b>	1 млн одиниць	2 зразки (один для аналізу, один контрольний) по 32 одиниці	На початку та в кінці партії
<b>Інфузійні пакети до 1л включно</b>	2000–5000 одиниць	2 зразки (один для аналізу, один контрольний) по 4 одиниці	На початку та в кінці партії
<b>Інфузійні пакети від 1л</b>	5000–10 000 одиниць	2 зразки (один для аналізу, один контрольний) по 2 одиниці	На початку та в кінці партії



### 3.2.4 Необхідні види аналізів в рамках дослідження біобурдену

Для проведення дослідження біобурдену, включаючи вимоги та рекомендації нормативної документації, зокрема ISO 11737, було визначено наступні види аналізів:

1. **Визначення загальної кількості аеробних мікроорганізмів** (бактерії, дріжджі та гриби) шляхом підрахунку колоній, що утворилися після культивування на відповідному середовищі.

2. **Виключення наявності Enterobacteriaceae та Staphylococcus aureus**, які є потенційно небезпечними мікроорганізмами і можуть викликати серйозні наслідки у разі контамінації продукції.

3. **Диференціація мікроорганізмів за морфологією колоній** для попередньої ідентифікації видів мікроорганізмів, які можуть бути присутні на поверхні або в об'ємі продукції.

У стандарті ISO 11737-1 вказується, що в рамках проведення аналізу біобурдену продукції мають також аналізуватися анаеробні мікроорганізми. Та, провівши оцінку інформації та аналіз існуючих даних, було доведено, що на даному виді продукції анаеробні мікроорганізми не мають здатності життєдіяльності. Також було проведено серію контрольних аналізів по виявленню анаеробних мікроорганізмів та підтверджено їх відсутність. Тому даний аналіз було виключено зі списку необхідних. В свою чергу, це сприяє зменшенню тривалості та трудомісткості загального аналізу та має економічну вигоду.

Узагальнений процес визначення біобурдену виглядає наступним чином (Рисунок 3). Зразки продукції відбираються на підприємстві, згідно з відповідною інструкцією, кваліфікованим персоналом, який пройшов навчання щодо правил знаходження в чистих приміщеннях та контакту з продукцією. Відібрані проби відповідно запаковуються в стерильних умовах, щоб уникнути зовнішньої контамінації, маркуються та передаються на аналіз в лабораторію. Лабораторія отримує зразки, проводить підготовчі роботи в

стерильних умовах. Необхідна кількість одиниць продукції повністю занурюється у відповідний буферний розчин та проводиться, заздалегідь підібрана та валідована, методика змиву, що дозволяє ефективно видалити мікроорганізми з поверхні або з об'єму продукту.

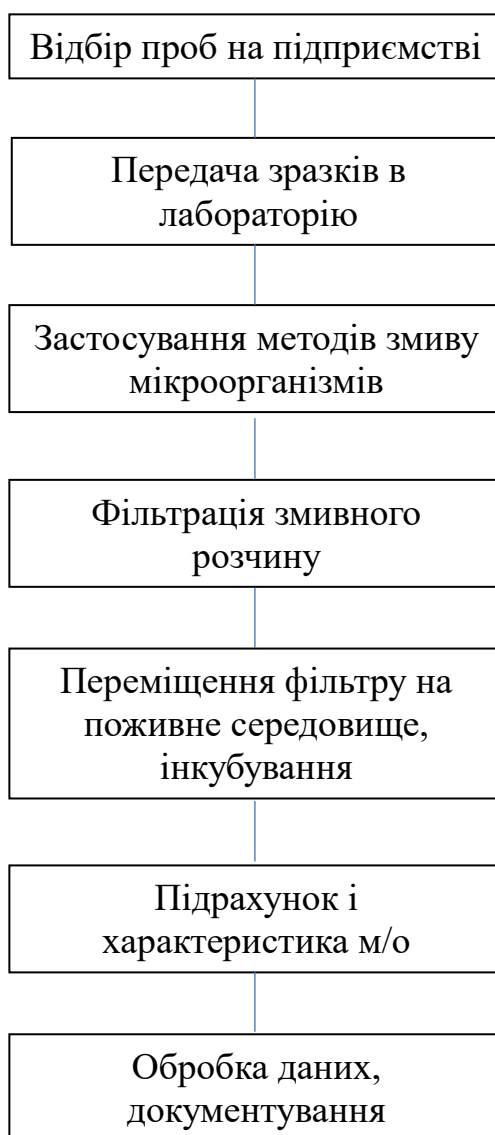


Рисунок 3 – Послідовність ключових етапів процесу визначення біонавантаження

Отриманий змивний розчин проходить процес фільтрації, після чого фільтр накладається на відповідне агарове середовище, підібране залежно від передбачуваних видів мікроорганізмів. Фільтр інкубується за визначених умов

(температура, час та тип середовища залежать від стандартів і характеристик аналізованого продукту).

Після завершення інкубації колонії підраховуються та ідентифікуються отримані мікроорганізми, і на основі цих даних визначається мікробіологічне навантаження досліджуваних зразків.

На завершення розраховується теоретичне біонавантаження на одну одиницю продукції, і створюється звіт проведеного тестування, що містить дані про рівень біобурдену, ідентифіковані мікроорганізми та рекомендації щодо можливих заходів контролю чи стерилізації.

Детальні методи з вибором поживних середовищ та режимів культивування для визначення і мікробіологічної характеристики біобурдену були підібрані лабораторією з урахуванням передбачуваних видів мікроорганізмів, які можуть бути присутні, а також фізичних або хімічних властивостей досліджуваного продукту. Для визначення конкретних видів бактерій, або для підтвердження їх відсутності, були підібрані селективні поживні середовища, які інгібують ріст інших мікроорганізмів.

#### 1. Культивування аеробних бактерій.

Мембранний фільтр інкубувався на Plate-Count-Agar (CHEMSOLUTE, Артикул № 8425) протягом 3 днів при температурі  $33 \pm 2$  °C. Після завершення інкубації визначалась кількість колонієутворюючих одиниць (КУО).

#### 2. Культивування дріжджів і пліснявих грибів.

Мембранний фільтр інкубувався на середовищі Oxytetracyclin-Glucose-Hefeextrakt-Agar (Oxoid, CM0545) протягом 5 днів при температурі  $25 \pm 2$  °C. Після завершення інкубації визначалась кількість КУО.

#### 3. Культивування Enterobacteriaceae.

Мембранний фільтр інкубувався на середовищі Kristallviolett-Neutralrot-Galle-Glucose-Agar (CHEMSOLUTE, Артикул № 7836) протягом 1 дня при температурі  $37 \pm 2$  °C. Після інкубації визначалась кількість КУО.

#### 4. Культивування Staphylococcus aureus.

Мембранний фільтр інкубувався на середовищі Baird-Parker-Agar (Oxoid, PO5014A) протягом 2 днів при температурі  $37 \pm 2$  °C. Після завершення інкубації визначалась кількість КУО, які мають типовий зовнішній вигляд для *Staphylococcus aureus*.

### 3.2.5 Встановлення граничних значень біобурдену.

Продукція, виготовлена на підприємстві Plümat Packaging Systems, не є стерильною, але характеризується дуже низьким (в середньому менше 10 КУО на одиницю продукції) рівнем біобурдену.

Враховуючи дану інформацію, на підприємстві впроваджено чіткі критерії щодо граничних рівнів біобурдену:

- **Попереджувальна межа:** рівень мікробного забруднення становить від **10 КУО** на одиницю продукції. При перевищенні попереджувальної межі проводяться заходи з ідентифікації та усунення джерела контамінації. Паралельно впроваджуються дії, спрямовані на зниження рівня мікробного забруднення до прийняттого рівня.

- **Критична межа:** рівень мікробного забруднення становить від **100 КУО** на одиницю продукції. Продукцію, яка перевищує критичний рівень, необхідно ізолювати, позначити відповідним чином та заблокувати від подальшого використання. Додатковий зразок забрудненої продукції має бути відправлений на повторний аналіз біобурдену. Усі зазначені вище заходи повинні бути реалізовані, результати аналізів і виконаних дій - задокументовані.

### 3.2.6 Валідація методів визначення біобурдену.

Відповідно до вимог міжнародних стандартів, таких як ISO 11737-1, методи визначення біологічного навантаження були ретельно валідовані та задокументовані лабораторією. Це гарантує, що обрані методики є надійними, відтворюваними та здатними забезпечувати точні результати в умовах рутинного використання.

Процес валідації включає такі ключові етапи:

**1. Оцінка придатності методу випробувань.** На цьому етапі перевіряється, чи обраний метод є ефективним для конкретного типу продукції, матеріалів і очікуваних рівнів біологічного навантаження.

**2. Оцінка відповідності методики вилучення мікроорганізмів.** Ефективність вилучення біологічного навантаження з продукту є критично важливою. Перевіряється, наскільки методика вилучення (наприклад, змивання, ультразвукова обробка або інші підходи) дозволяє видалити максимальну кількість мікроорганізмів із поверхні або внутрішнього об'єму виробу. Для цього проводиться серія контрольних тестів із застосуванням модельних мікроорганізмів.

**3. Оцінка відповідності методики підрахунку мікроорганізмів.** Цей етап включає умови культивування, такі як вибір відповідних живильних середовищ, температури, тривалості інкубації та атмосферних умов, які забезпечують максимальний ріст мікроорганізмів та методи підрахунку. Застосування стандартних методів, таких як підрахунок колонієутворюючих одиниць (КУО) після культивування, для забезпечення точності результатів.

**4. Оцінка відповідності методики мікробіологічної характеристики.**

На цьому етапі перевіряється здатність методу точно визначати морфологію колоній та проводити первинну ідентифікацію мікроорганізмів. Це важливо для розуміння природи контамінації, що дозволяє впроваджувати ефективні заходи її мінімізації.

Всі результати валідації були задокументовані у вигляді звітів, що містять детальний опис методик, дані випробувань, аналіз отриманих результатів та рекомендації щодо впровадження методів у рутинне використання.

Після впровадження методики проводяться регулярні перевірки та повторні валідації, особливо у випадку змін у процесі виробництва, матеріалах або обладнанні.

У процесі проведення валідації було встановлено, що **ефективність відновлення мікроорганізмів** із різних типів продукції варіюється залежно від матеріалу та конструктивних особливостей виробів. Зокрема, для **кап і портів** цей показник становив **59%**, тоді як для інфузійних пакетів він досягав **62,5%**.

Ці результати підтверджують, що процес вилучення (змивання) мікроорганізмів значною мірою залежить від фізичних властивостей матеріалу, з якого виготовлено продукт. У випадку кап і портів лише 59% мікроорганізмів, які фактично присутні на їхній поверхні, можуть бути видалені під час промивання. Інша частина мікроорганізмів залишається у важкодоступних ділянках, таких як пори матеріалу чи складні геометричні зони, що ускладнює їх вилучення.

З огляду на ці особливості, для точного визначення рівня біобурдену були розраховані та впроваджені коригувальні коефіцієнти, що враховують ефективність відновлення мікроорганізмів і застосовуються в підсумкових розрахунках біологічного навантаження. Такий підхід дозволяє отримувати більш точні дані про реальний рівень мікробного забруднення продукції, забезпечуючи відповідність результатів вимогам стандартів і підвищуючи надійність контролю.

### 3.3 Взаємодія з зовнішньою незалежною мікробіологічною лабораторією.

Оскільки проведення аналізу мікробіологічного навантаження продукції передано незалежній лабораторій, для забезпечення прозорості процесу та ефективної співпраці були чітко визначені зони відповідальності кожної зі сторін у цьому процесі. Детальні умови співпраці описані в договорі між замовником та виконавцем, основні відповідальності зведені в таблиці нижче.

Таблиця 2 – Розподіл відповідальності між виробником і постачальником послуг (лабораторією)

	Процесні вимоги	Відповідальність	
		Виробник	Лабораторія
1. Елементи системи управління якістю			
1.1	Установлення процедур	В	В
1.2	Перевірка та затвердження документів і записів	В	В
1.3	Керування документами і записами	В	В
1.4	Розподіл відповідальності	В	В
1.5	Доступність обладнання	н.з.	В
1.6	Процедури закупівлі	н.з.	В
1.7	Калібрування обладнання	н.з.	В
1.8	Аналіз результатів; коригувальні та запобіжні дії	В	І
2. Вибір продукту			
2.1	Вибір продукту	В	І
2.2	Обґрунтування сімейства продуктів	В	І
2.3	Планування термінів відбору проб	В	І
2.4	Частка проб	В	І
3. Процедури визначення та мікробної характеристики біобурдену			
3.1	Валідація процедур	І	В
3.2	Вибір процедур	В	В
3.3	Вибір умов культивування	І	В
3.4	Вибір методики підрахунку	н.з.	В
3.5	Встановлення граничних допусків	В	І
3.6	Вибір методів мікробної характеристики	І	В
4. Рутинне визначення біобурдену та оцінка даних			
4.1	Планування відбору проб	В	І
4.2	Ступінь мікробної характеристики	В	І
4.3	Урахування застосовних стандартів і вимог	В	В
4.4	Реалізація та виконання процедур	І	В
4.5	Підготовка та стерилізація матеріалів	н.з.	В
4.6	Статистичні методи оцінки результатів	В	н.з.
5. Підтримання процедури визначення біобурдену			
5.1	Урахування змін у виробничих процесах	В	І
5.2	Зміна методів випробувань	І	В
5.3	Перевірка даних валідації процедур	В	В

*Примітка:* В – відповідальний; І – інформується; Н.з. – не задіяний.

### **3.4 Висновок**

Проведена робота продемонструвала значні позитивні зрушення у процесах контролю мікробіологічного навантаження продукції, які були досягнуті завдяки впровадженню ряду заходів.

Зокрема, здійснено детальний аналіз існуючих виробничих умов, обрано методи дослідження біонавантаження з урахуванням специфіки продукції, впроваджено процеси валідації та визначено процес відбору продуктів для аналізу та допустимі граничні значення біобурдену. Важливим аспектом є також розробка внутрішнього стандарту підприємства, що регулює всі етапи аналізу мікробіологічного навантаження, включаючи співпрацю із зовнішніми лабораторіями, та забезпечує прозорість і системність цього процесу.



## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБЛЕННЯ СТАНДАРТУ ПІДПРИЄМСТВА ДЛЯ РЕГУЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ІНФУЗІЙНИХ СИСТЕМ

#### 4.1. Обґрунтування необхідності розробки стандарту

Результати проведених досліджень показали, що визначення кількісного мікробіологічного навантаження інфузійних систем є складним і багатофакторним процесом. Він вимагає врахування численних аспектів, таких як дотримання вимог міжнародних стандартів, чітке регулювання та документування взаємодії з незалежними зовнішніми лабораторіями, а також точне налаштування методології аналізу.

Одним із ключових викликів є те, що прямий підрахунок біобурдену неможливий без використання коригувальних коефіцієнтів, які враховують ефективність вилучення мікроорганізмів із поверхні виробів, що вимагає детального дослідження та валідації методів для отримання достовірних результатів.

Враховуючи складність процесу, кількість додаткових умов та те, що процес має бути точним, прозорим та задокументованим, розробка окремого стандарту, який регламентуватиме всі особливості визначення мікробного навантаження, є обґрунтованим і необхідним рішенням. Такий стандарт забезпечить уніфікований підхід, підвищить точність і надійність результатів, а також сприятиме дотриманню міжнародних вимог і стандартів.

На основі дослідженої інформації та отриманих даних, в рамках діючої системи менеджменту якості (відповідно до стандартів ISO 9001 та ISO 15378), розроблено стандарт підприємства під назвою «Кількісне визначення мікробіологічного навантаження інфузійних систем». Цей стандарт покликаний забезпечити чіткі регламенти для проведення аналізу мікробіологічного навантаження (біобурдену), яке є критично важливим для безпеки медичних виробів.

Стандарт має на меті створення єдиного підходу до кількісного визначення біобурдену продукції, такої як інфузійні пакети, порти та капи, що виробляються підприємством. Завданням є забезпечення кількісного контролю рівня мікробного навантаження, що дозволяє клієнтам ефективно проводити подальшу стерилізацію виробів та мінімізувати ризик контамінації.

## **4.2 Очікувані результати**

Впровадження стандарту підприємства дозволить:

- стандартизувати процес кількісного визначення біобурдену для різних типів продукції.
- підвищити контроль якості та прозорість процесів мікробіологічного тестування.
- забезпечити відповідність вимогам міжнародних стандартів, таких як ISO 11737-1, ISO 15378, та очікуванням клієнтів фармацевтичного сектору.
- мінімізувати ризик надмірного мікробного забруднення продукції, що передається клієнтам для подальшої стерилізації.

## **4.3 Структура стандарту**

На основі проведених досліджень, аналізу отриманих даних та врахування вимог міжнародних стандартів, було визначено оптимальну структуру стандарту підприємства. Ця структура спрямована на забезпечення чіткого регламентування всіх етапів процесу кількісного визначення біологічного навантаження, з урахуванням технічних та організаційних аспектів.

Стандарт підприємства складається з таких розділів:

### **1. Мета та область застосування.**

Визначає основну мету стандарту, сферу його використання та типи продукції, які підлягають аналізу, зокрема інфузійні пакети, порти та капи.

### **2. Нормативні посилання.**

Перелік нормативних документів, вимоги яких перетинаються з розробленим стандартом, а також внутрішні регламенти підприємства.

### 3. Терміни та визначення.

Містить перелік ключових термінів і визначень, що забезпечують однозначне розуміння стандарту, наприклад, «біобурден», «контамінація», «контрольна проба».

### 4. Загальні положення.

Встановлює основні вимоги до процесу аналізу біобурдену, принципи організації робіт і дотримання стандартів якості.

### 5. Вибір продукції для аналізу.

Регламентує критерії відбору проб для аналізу залежно від типу продукції та характеристик партії.

### 6. Методи визначення біологічного навантаження.

Детально описує методи вилучення мікроорганізмів із продукції, вибір поживних середовищ, умови культивування та підрахунку колонієутворюючих одиниць (КУО).

### 7. Встановлення граничних значень біобурдену.

Включає попереджувальні та критичні межі для рівня біобурдену, які використовуються для оцінки стану продукції.

### 8. Валідація методів аналізу.

Описує етапи валідації, зокрема перевірку ефективності вилучення мікроорганізмів, точності підрахунків і відповідності умов культивування.

### 9. Документування результатів.

Встановлює вимоги до формату та змісту звітів про результати аналізу, а також правила зберігання та повторного аналізу контрольних зразків.

### 10. Взаємодія із зовнішніми лабораторіями.

Визначає механізми співпраці з незалежними лабораторіями, розподіл відповідальності та умови обміну інформацією.

### 11. Коригувальні дії та управління ризиками.

Регламентує заходи при виявленні відхилень у результатах аналізу, дії з усунення джерел контамінації та управління потенційними ризиками.

#### **4.4 Економічна ефективність вдосконалення системи визначення біонавантаження та її нормативного забезпечення на фірмі Plümat Packaging Systems**

До початку виконання дипломної роботи на підприємстві Plümat Packaging Systems, процес визначення мікробіологічного навантаження продукції реалізовувався виключно через зовнішню незалежну лабораторію. Ця лабораторія надавала консультаційні послуги, здійснювала ідентифікацію необхідних аналізів та забезпечувала їх проведення. Однак у ході детального аналізу було встановлено, що підхід лабораторії був недостатньо адаптований до специфіки конкретного виробництва та продуктів підприємства. Замість врахування індивідуальних характеристик продукції, лабораторія застосовувала стандартні комплексні аналізи, рекомендовані міжнародними стандартами. Крім того, методики, які використовувалися, не проходили валідацію з урахуванням особливостей продукції.

Були виявлені проблеми існуючого процесу:

1. Відсутність адаптації до специфіки виробництва. Застосування стандартних методів без урахування унікальних властивостей продукції призводило до низької ефективності процесу аналізу.

2. Відсутність валідації методик. Використання невалідованих методів підвищувало ризик неточності результатів і могло вплинути на якість висновків.

3. Висока вартість послуг. Вартість стандартного пакета аналізів була значною, при цьому частина з них виявилася недоцільною для продукції підприємства.

4. Відсутність відповідальних осіб та навчання на підприємстві.

Для вирішення виявлених проблем було здійснено комплексний аудит процесу. В результаті:

– Змінено постачальника послуг. Було укладено договір з новою незалежною мікробіологічною лабораторією, яка готова була адаптувати свої послуги до потреб підприємства.

– Проведено валідацію методик. Спільно з лабораторією було проведено валідацію всіх методик, підібраних з урахуванням специфіки продукції. В процесі роботи визначено необхідні та недоцільні аналізи, що дозволило оптимізувати підхід.

– Знижено витрати. Завдяки скороченню кількості непотрібних аналізів та адаптації методик, загальна вартість процесу аналізу значно зменшилася.

– Призначення відповідальних осіб. На підприємстві були визначені працівники, відповідальні за контроль мікробіологічного аналізу.

– Підвищення мікробіологічної грамотності. Проведено навчання персоналу з основ мікробіології та особливостей процесу аналізу біобурдену.

– Розробка нормативної документації. Створено внутрішні регламенти, які забезпечують прозорість і чіткість у веденні процесу аналізу.

Контроль процесу було розподілено між підприємством та лабораторією і визначено зони відповідальності кожної сторони.

Перші зразки продукції були передані на аналіз, протестовані за адаптованими методиками, і результати повністю відповідали встановленим вимогам. Це підтвердило правильність обраного підходу.

Оптимізація процесу дозволила значно підвищити ефективність, точність і економічність аналізу мікробіологічного навантаження. Підприємство не лише знизило витрати, але й забезпечило підтримання високої якості контролю власної продукції.

Таблиця 3 – Результати вдосконалення системи визначення біонавантаження.

<b>Дія</b>	<b>Було</b>	<b>Стало</b>
<b>Контроль процесу виконус</b>	лабораторія	підприємство
<b>Врахування індивідуальних характеристик продукції</b>	використання стандартних методів аналізу	методи аналізу підібрані з врахуванням особливостей продукту
<b>Валідація методів аналізу</b>	відсутня	проведена
<b>Вартість аналізу 1 зразка</b>	110 €	40 €
<b>Відповідальні особи</b>	не визначені	назначені
<b>Навчання на підприємстві</b>	відсутнє	проведене
<b>Нормативна документація щодо процесу на підприємстві</b>	відсутня в належному вигляді	розроблена

#### 4.5 Висновок

Проведені вдосконалення дозволили не лише оптимізувати процес визначення біобурдену, але й знизити ризики контамінації продукції, підвищити ефективність контролю якості та забезпечити відповідність міжнародним стандартам. Зміна лабораторії-постачальника послуг та впровадження індивідуалізованих валідованих методик сприяли зниженню витрат та підвищенню точності результатів, що підтверджено успішними випробуваннями перших зразків продукції.

Таким чином, вдосконалення системи визначення біонавантаження та розробка внутрішнього стандарту не лише покращили процеси управління якістю на підприємстві, але й заклали надійну основу для подальшого розвитку та інтеграції новітніх підходів до мікробіологічного контролю.

## ВИСНОВКИ

Аналіз біонавантаження медичних виробів є важливою та обговорюваною темою, з якою стикається кожен виробник продуктів медичного призначення, будь то лікарські засоби, медичні вироби та устаткування, чи упаковка. За останнє десятиліття було досліджено велику кількість методів для визначення біобурдену та запропоновано багато вдосконалень до традиційних методів, що допомагають скоротити час тестування, підвищити відновлюваність біобурдену, підібрати оптимальні режими для досліджуваного об'єкту. Тим не менш, всі сходяться думкою, що не існує універсального методу для дослідження біобурдену. Залежно від конфігурації та складності конструкції виробу, від величини, від використовуваного матеріалу, способу виготовлення продукту, від видів мікроорганізмів, які можуть існувати на чи в досліджуваному об'єкті, будуть відрізнятися і методи визначення біонавантаження. Тому завданням кожної організації, що займається виготовленням продукції медичного призначення, є перевірка, документування та впровадження відповідних методик тестування для свого випадку.

В роботі проведено аналіз міжнародних стандартів, що містять вимоги та вказівки щодо необхідності розроблення на підприємстві задокументованої системи процедур, яка забезпечить підтримання контрольованого виробничого середовища з мінімальними ризиками забруднень та виготовлення продукту з нульовим чи максимально низьким біонавантаженням. Тим часом, вони надають свободу в способі реалізації такої системи для підприємств. У зв'язку з цим для виробників, які працюють у сфері медичних виробів, надзвичайно важливо впроваджувати внутрішні стандарти та методики, які базуються на більш детальних рішеннях.

Проведена робота продемонструвала значні позитивні зрушення у процесах контролю мікробіологічного навантаження продукції, які були досягнуті завдяки впровадженню ряду заходів.

Зокрема, здійснено детальний аналіз існуючих виробничих умов, обрано методи дослідження біонавантаження з урахуванням специфіки продукції, впроваджено процеси валідації та визначено процес відбору продуктів для аналізу та допустимі граничні значення біобурдену. Важливим аспектом є також розробка внутрішнього стандарту підприємства, що регулює всі етапи аналізу мікробіологічного навантаження, включаючи співпрацю із зовнішніми лабораторіями, та забезпечує прозорість і системність цього процесу.

Таким чином, вдосконалення системи визначення біонавантаження та розробка внутрішнього стандарту дозволили не лише оптимізувати процес визначення біобурдену, але й знизити ризики контамінації продукції, підвищити ефективність контролю якості та забезпечити відповідність міжнародним стандартам. Зміна лабораторії-постачальника послуг та впровадження індивідуалізованих валідованих методик сприяли зниженню витрат та підвищенню точності результатів, що підтверджено успішними випробуваннями перших зразків продукції. Запропоновані вдосконалення не лише покращили процеси управління якістю на підприємстві, але й заклали надійну основу для подальшого розвитку та інтеграції новітніх підходів до мікробіологічного контролю.



## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. Plümat Packaging Systems [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pluemat.info/>. – Дата звернення: 05.12.2024.
2. Patent DE 697 13 051 T2. Kunststoffbeutel mit einem oder mehreren Ports sowie Kunststoffelement für einen Port / Patentinhaber: Plümat Plate & Lübeck GmbH & Co., 32339 Espelkamp, DE. – Дата публікації: 01.06.2006. – Німеччина.
3. ISO 15378:2017. Primary packaging materials for medicinal products — Particular requirements for the application of ISO 9001:2015, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP). – Geneva: International Organization for Standardization, 2017.
4. Харер Й., Баумгартнер К. Вимоги до медичних продуктів: практичний посібник для виробників і постачальників. – Мюнхен, 2021. – 594 с.
5. ISO 14644-5:2004. Cleanrooms and associated controlled environments — Part 5: Operations. – Geneva: International Organization for Standardization, 2004.
6. 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. – Brussels: European Commission, 2022.
7. Mohammad Naumaan Ali. Ensuring medical device safety: the roles of bioburden assessment and sterility testing [Електронний ресурс]. – 2024. – Режим доступу: <https://www.tentamus-pharma.co.uk/wp-content/uploads/2024/10/TPUK-Article.pdf>. – Дата звернення: 28.11.2024.
8. Edith Filaire, Vincent Rochette, Elodie Jarousse, Christian Poinsot. Focus on Bioburden Culture Media and Medical Devices // PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. – 2023. – Vol. 77, No. 1. – January–February. – France.

9. Hideharu Shintani. Validation Study of Rapid Assays of Bioburden, Endotoxins and Other Contamination // *Biocontrol Science*. – 2016. – Vol. 21, No. 2. – Pp. 63–72. – Japan.
10. O. Gordon, M. Goverde, A. Staerk, D. Roesti. Validation of Milliflex® Quantum for Bioburden Testing of Pharmaceutical Products // *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. – 2017. – Vol. 71, No. 3. – Pp. 206–224. – DOI: <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2016.007450>.
11. Salaman-Byron A.L. Bioburden Method Suitability for Cleaning and Sanitation Monitoring: How Far We Have to Go? // *Pharma Tech*. – 2010. – Vol. 34, No. 8. – USA.
12. Tim Sandle, Kerry Skinner, Emma Yeandle. Optimal conditions for the recovery of bioburden from pharmaceutical processes: a case study // *European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 18, No. 3. – Pp. 84–90. – Bio Products Laboratory, Elstree, Hertfordshire, UK.

**ДОДАТОК А**  
**ФРАГМЕНТ ПРОЄКТУ СТАНДАРТУ ПІДПРИЄМСТВА**