

КВАЛИФИКАЦИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО СЕРИИ ТЕХНИЧЕСКИХ ОТЧЕТОВ ВОЗ

Белинский А.Г.,
Нач. отдела валидации
ООО
«ЛабПромИнжиниринг»

Основные требования к чистым помещениям изложены в Приложении 1 GMP [3], [4], [5], [6] «Требования к производству стерильных лекарственных средств» [6]. Именно это приложение вводит для помещений и зон пресловутые классы чистоты А, В, С и D (хотя американцы превосходно обходятся классами ISO 5, 7, 8). Именно в этом приложении для зон класса А даются в качестве нормативов диапазон скоростей ламинарного потока воздуха 0,36–0,54 м/с или приемлемое время восстановления 15–20 минут. А для производства нестерильных лекарственных средств подобное приложение в GMP отсутствует.

Для восполнения этого очевидного пробела ВОЗ (WHO, *World Health Organisation*) достаточно давно разработала руководства в рамках серий технических отчетов (далее – руководства), а в 2018–2019 гг. вышли их новейшие редакции [1], [2], которые в части систем вентиляции и кондиционирования гораздо более подробны, чем Приложение 1 GMP. Возможно, паритет в этом отношении будет восстановлен после утверждения проекта нового Приложения 1 GMP, который написан более детально, в т.ч. в этом аспекте. В действующей редакции Приложения 1 GMP НЕРА-фильтры упоминаются только в контексте сухожаровой стерилизации. Получается, что в рамках чистых помещений на НЕРА-фильтры можно вообще не обращать внимания, например, не проверять их целостность? Не совсем так.

В документах ВОЗ, разумеется, уделено внимание данному вопросу, впрочем, при этом указано, что для производства нестерильных лекарственных средств наличие как НЕРА-фильтров, так и классификации чистых помещений – это опция. Однако, если эта опция не реализована (т.е. если помещения спроектированы для производства

нестерильных лекарственных средств, не предусмотрев классификацию и/или НЕРА-фильтры), это рождает массу вопросов о предотвращении перекрестного загрязнения. Но обо всём по порядку.

Опубликованная в 2018 г. часть первая технического отчета ВОЗ (WHO TRS No. 1010, Annex 8) [1] формулирует общие рекомендации к системам вентиляции и кондиционирования (HVAC, *Heating, Ventilating and Air Conditioning*) для производства нестерильных лекарственных средств, а вторая часть (WHO TRS No. 1019, Annex 9) [2] – дает разъяснения и практические примеры, как реализовать рекомендации первой части. Очень удачное построение.

С одной стороны, основной акцент в данной статье сделан именно на необходимый и достаточный объем квалификации систем вентиляции и кондиционирования для производства нестерильных лекарственных средств. И, действительно, в каждом из рассматриваемых руководств есть такие узкоспециализированные пункты. Но, с другой стороны, квалификация тесно связана с проектными решениями таких систем, поэтому было бы логично коснуться основных тезисов о приемлемости проектных решений.

Первое, что сразу же должно броситься в глаза, заключается уже в самом названии руководства (впрочем, предшествующих руководств тоже) – системы вентиляции и кондиционирования. Непривычно отсутствует непереносимое для стерильных лекарственных средств словосочетание «чистые помещения». И действительно, в тексте руководств сформулированы требования к системам вентиляции и кондиционирования, к созданию избыточного давления, даны рекомендации по организации их перепадов. А то, как надо (и надо ли вообще) классифицировать про-

изводственные помещения – отдается на усмотрение владельцев систем. Строгих ограничений в этом вопросе для нестерильных лекарственных средств нет. Но, конечно, недостаточно продуманные решения острее поставят вопрос о соответствии п. 5.21 GMP, согласно которому должны быть предусмотрены технические и организационные мероприятия для предотвращения перекрестного загрязнения.

Нужно отметить, что именно вторая часть [2] «с места в карьер» дает наборы решений не только по возможной классификации помещений (которая может быть какой-угодно – классы А, В, С, D [1]; ISO 8, ISO 7; уровень 1, уровень 2 и т.п.), но и по планировке помещений для взвешивания или отбора проб и организации этих процессов в целом. Во второй части перечисляется набор технических решений и систем, в частности: организация материальных и персональных шлюзов, помещений для хранения материалов (например, до и после взвешивания), каскадность по перепадам давления и т.п. В частности, говорится о том, что следует организовать зону с сосредоточенным притоком воздуха, где воздух рециркулирует. Часто такую зону называют ламинарным укрытием для взвешивания или для отбора проб. Но следует обратить особое внимание, что важно не путать такие укрытия с ламинарными укрытиями для классов А GMP, поскольку в данном случае нет требования к скорости воздушного потока в диапазоне 0,36–0,54 м/с. Строго говоря, и в GMP для стерильных лекарственных средств это требование не везде обязательно, например, в случае RABS (*Restricted Access Barrier System* – барьерная система с ограниченным доступом) (но это другая история). Гораздо важнее, чтобы воздушный поток не влиял на показания весов (см. рис. 1).

Аналогичные соображения справедливы и для организации зоны отбора проб (см. рис. 2). Нужно обратить внимание на то, что и здесь основной акцент сделан на предотвращение перекрестного загрязнения, на перепады давления, потоки персонала и материала, а не на собственно классы помещений. Есть только общее указание, что обращение с сырьем и материалами следует осуществлять в таких же условиях, в каких они были произведены и в каких будет проводиться их дальнейшая обработка.

В обоих примерах – и в случае зон для взвешивания, и в случае зон для отбора проб – предусмотрены запирающие материальные и персональные шлюзы в другие производственные помещения. В этом же контексте упоминается и концепция чистого (запирающего) коридора.

В принципе, если выбрать какое-то обобщающее словосочетание, то для производства стерильных лекарственных средств таким словосочетанием может выступать **микробиологическая чистота/стерильность**, а для производств нестерильных лекарственных средств – **предотвращение перекрестного загрязнения**. В английском языке этот термин еще более емкий – **containment**. Буквальный его перевод (сдерживание) не вполне отражает весь контекст – разделение. В широком смысле это как раз и есть набор организационных и технических мероприятий, предотвращающих перекрестное загрязнение.

Отдельный пункт посвящен центральному объекту – системам подготовки воздуха. В нем указано, что выбор может быть сделан в пользу как прямых систем (использующих только свежий воздух), так и рециркуляционных систем (для которых должен быть указан процент рециркуляции и, очевидно, нужны иные требования к фильтрации). Важно, что если в части первой [1] даны только общие рекомендации к кратности воздухообмена и к времени восстановления, то во второй части указаны конкретные рекомендуемые диапазоны, правда, в виде нормативных значений (*guidance values*) – 6–20 час⁻¹ для кратности воздухообмена и 15–20 минут для времени восстановления. Это является прямым заимствованием из Приложения 1 GMP. Впрочем, забегаю немного вперед, в проектах 2015–17 среди предлагаемых испытаний для нестерильных лекарственных средств фигурировала проверка времени восстановления (*clean-up test, recovery test*), но в финальных предлагаемых перечнях 2018–19 это испытание изъято из разделов, посвященных квалификации. Впрочем, само понятие, безусловно, присутствует.

На времени восстановления остановимся подробнее, поскольку накоплен достаточный практический опыт и собраны критические мнения коллег-профессионалов по этому вопросу.

Конечно, бывают ситуации, при которых чем быстрее помещения очищаются после загрязнений, тем лучше. Но, безусловно, это не повод обеспечивать повсюду кратность в диапазоне 70–100 час⁻¹. Но на память приходит один из объектов, где при кратности примерно 12 час⁻¹ для класса ISO 7 соотношение 100:1 достигалось за 21–22 минуты и никак не удавалось это сделать за в пресловутые 20 минут. Да, для классов ISO 8 (D) допустимо показать соотношение 10:1, и при аналогичных раскладах результат будет формально приемлемым. Конечно, можно посетовать на неидеальный проект, но, вместе с тем,

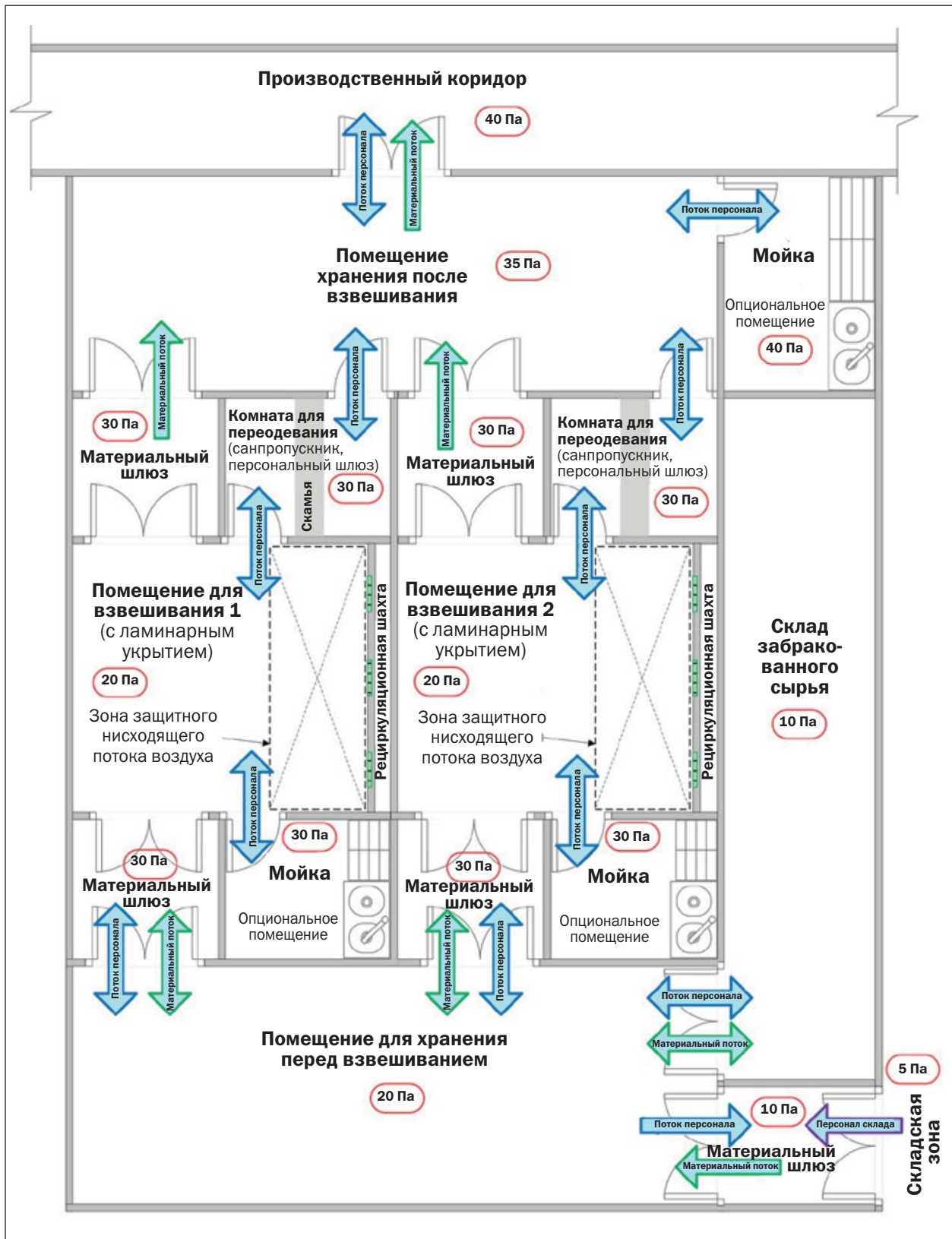


Рис. 1. Пример организации комплекса помещений для взвешивания [2]

если в соседнем помещении подобное восстановление прошло за 17–18 минут, и мы направились дальше, то чем плоха ситуация с 21 минутой? В рассматриваемом примере это были персо-

нальный и материальный шлюзы, соответственно, время восстановления формально превышало требуемые 20 минут в персональном шлюзе. Что это означает? Человек, переодевшийся там,



Рис. 2. Пример организации комплекса помещений для отбора проб [2]

должен «застыть» на фактическое время удаления загрязнений? Если подойти к вопросу строго, то чем «застывание» на 18 минут принципиально отличается от такового на 21 минуту? Пока вдумчивый читатель анализирует эту информацию, следует заметить: чтобы вписать помещение в критерий 20 минут, систему подготовки воздуха пришлось очень заметно нагрузить, «разогнав» установку до 98 % её производительности вместо вполне комфортных 75–80 %, зажать ирисовые клапаны на соседних помещениях и перенаправить воздух в якобы проблемное помещение, где и без того кратность была 12 час⁻¹. Хотя в данном случае основным источником проблемы была всё же не малая кратность, а относительно слабая вытяжка, но варьировать ею было уже невозможно.

В первом проекте (драфте) Приложения 1 GMP даже предлагалось не сохранять за этим сакральным параметром статус норматива (придав ему информационное значение), но во втором проекте снова вернули прежнее положение. Бессмысленный в классе В параметр может создать проблемы (подобные описанному выше) вдалеке от асептического ядра. Повторю: при кратности 70–100 час⁻¹ показатель 15–20 минут прекрасно будет достигнут за считанные минуты.

На обучении HVAC с экспертами, приглашенными компанией CVS, довелось обсудить, что само по себе испытание на время восстановления формирует очень малую добавочную ценность. Его результат очень сильно зависит от взаимного расположения генератора аэрозоля и дилютора со счетчиком. Второй (и главный) аспект – нена-

глядность этого испытания. Было высказано мнение, что даже визуализация воздушного потока, хоть и не является обязательной для турбулентно вентилируемых помещений, тем не менее способна за считанные минуты выявить потенциальные застойные зоны в помещении, тем самым предоставив наглядное обоснование для выбора точек мониторинга счетной концентрации частиц и отбора проб для микробиологических исследований.

Теперь об аспекте, который представляется достаточно важным. Во второй части руководства уделено очень большое внимание каскадам перепадов давлений, исключающих обратные переточки, а также конструкциям шлюзов – каскадным, по типу «раковины» (*sink airlock*) либо по типу «пузырька» (*bubble airlock*), и запирающим. Последний тип (представлен на рис. 1 и 2) позволяет, в частности, не допустить распространения сырья и/или готовых продуктов из зон взвешивания или отбора проб. При этом для допустимых перепадов указан не принятый для GMP диапазон 10–15 Па, а принятый для ISO 5–20 Па.

Собственно, предлагаемый перечень испытаний при квалификации систем подготовки воздуха, в соответствии с руководствами выглядит так:

- температура;
- относительная влажность;
- количество подаваемого воздуха;
- количество рециркуляционного или выбрасываемого воздуха;
- кратность воздухообмена;
- перепады давления в помещениях;

- визуализация воздушных потоков;
- скорости однонаправленных воздушных потоков;
- скорости в системах ограниченного доступа;
- целостность HEPA-фильтров;
- счетная концентрация частиц;
- испытания целостности воздухопроводов;
- микробиологический мониторинг;
- испытание обеспыливателей и вытяжек.

Понятно, что подобный перечень снабжен вводной фразой типа «*This may include where relevant*», что означает «*Это может включать в себя указанные испытания, где это применимо*». Где и как это применимо – предмет анализа рисков, что вполне соответствует современным подходам, требованиям и трендам. Нужно обратить отдельное внимание на то, что в этих финальных перечнях нет испытания на время восстановления – в рамках анализа рисков можно еще раз взвесить, что нам даст эта информация, исходя из вышеизложенных фактов. Впрочем, не следует забывать, что надо ответить на ключевой вопрос: как мы боремся с перекрестным загрязнением, каким набором

организационных и технических мероприятий мы его держим под контролем? Испытания, выполненные в рамках квалификации, определяют набор технических мероприятий для реализации такого контроля.

Список литературных источников

1. WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 8, Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products.
2. WHO Technical Report Series, No. 1019, 2019, Annex 2, Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products, Part 2: Interpretation of Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products.
3. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».
5. ТКП 030-2017 (33050) «НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА».
6. Решение № 77 Совета Евразийской экономической комиссии «Правила надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза» от 3 ноября 2016 г. ■

CAT Clean Air Technology

- ✓ **Квалификация**
- ✓ **Валидация**
- ✓ **Консалтинг и планирование**
- ✓ **Ввод в эксплуатацию**
- ✓ **Технический анализ**
- ✓ **Системы мониторинга**



Немецкое качество теперь в России



OOO CAT Clean Air Technology

109029, Москва, ул. Скотопрогонная 29/1
Тел.: +7 926 136 30 12

E-Mail: info@cat-ooo.com
Web: www.cat-ooo.com

CAT Clean Air Technology GmbH

70499, Stuttgart, Motorstrasse 51
Tel.: +49 711 365 91 99-0
Fax: +49 711 365 91 99-99

E-Mail: zentrale@catgmbh.de
Web: www.catgmbh.de