

НОВАЯ РЕДАКЦИЯ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 (Производство стерильных лекарственных средств) К ЕВРОПЕЙСКИМ GMP

В № 3 нашего журнала за 2007 год была опубликована статья английского специалиста Джона Нейджера «Европейские принципы стерильного производства», в которой он подробно обобщил и сформулировал целую серию поправок, в которых, по мнению многочисленных европейских специалистов, нуждалась последняя (2003 года) версия Приложения 1 к европейским GMP – «Производство стерильных лекарственных средств». И вот 14 февраля 2008 года была опубликована новая редакция этого важнейшего для фармацевтической промышленности документа.

Основные изменения коснулись краеугольного камня этого документа – таблицы классификации чистых помещений и зон. Существенно повышены предельные концентрации для взвешенных в воздухе частиц с размерами равными или более 5 мкм; подправлены цифровые данные для других размеров. В целом таблица классификации по GMP полностью приведена в соответствие с классификацией по международному стандарту ISO 14644-1.

Из классификационной таблицы GMP исчезли примечания. Теперь они развернуты и вынесены в несколько отдельных пунктов текста, следующего сразу же за таблицей. Все они носят характер разъяснений и уточнений, и, несомненно, помогут в практической работе по реализации положений новой редакции GMP. В целом можно сказать, что новый документ – шаг навстречу специалистам по технологии чистых помещений в фармацевтической промышленности и медицине.

Ниже мы публикуем отрывок из новой редакции Приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств», содержащий внесенные в текст GMP изменения. Полный текст (на английском языке) Приложения 1 к GMP ЕС «Производство стерильных лекарственных средств» можно найти на общеевропейском сайте

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008_02_12_gmp_annex1.pdf.

Новая редакция приложения 1 к GMP ЕС вступает в силу с 1 марта 2009 года.

Производство стерильных лекарственных средств (отрывок)

Используемые при производстве стерильных лекарственных средств чистые зоны можно разделить на четыре типа:

Класс А: Локальная зона для проведения операций с высоким риском, например, зона розлива, укупорки, вскрытия ампул и флаконов, соединения чего-либо в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются рабочей зоной с ламинарным потоком воздуха. Системы создания ламинарного потока воздуха должны обеспечивать на рабочем месте при выполнении операций с незащищенным продуктом однородную скорость воздуха в пределах 0,36 – 0,54 м/с (справочная величина). Выполнение условия ламинарности потока должно быть продемонстрировано и валидировано.

В закрытых изоляторах и перчаточных боксах могут использоваться более низкие скорости и однонаправленный поток воздуха.

Класс В: Зона, непосредственно примыкающая к предназначенной для асептического приготовления и наполнения зоне класса А.

Классы С и D: Чистые зоны для выполнения менее ответственных этапов производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений и устройств с чистым воздухом

4. Чистые помещения и устройства с чистым воздухом должны классифицироваться в соответствии со стандартом ISO 14644-1. Необходимо четко различать измерения с целью классификации и с целью мониторинга параметров в ходе производственного процесса. Предельно допустимая концентрация взвешенных в воздухе частиц для каждого класса приведена в следующей таблице.

5. При выполнении измерений с целью классификации с зонах А в каждой точке пробоотбора необходимый объем пробы должен быть не менее 1 м³. Класс А соответствует классу чистоты ISO 4,8 (исходя из предельной концентрации для частиц размером более 5 мкм). Класс В (в оснащем состоянии) соответствует классу чистоты ISO 5 (для обоих размеров частиц). Класс С (в оснащем и функционирующем состоянии) соответствует классам чистоты ISO 7 и ISO 8 соответственно. Класс D (в оснащем состоянии) соответствует классу чистоты ISO 8. При измерениях с целью классификации минимально требуемое число точек пробоотбора, объем пробы, вычисляемый из предельно допустимой концентрации частиц большего размера; метод обработки результатов измерений выбираются в соответствии с методологией стандарта ISO 14644-1.

6. Для измерений с целью классификации следует использовать портативные счетчики частиц с короткими пробоотборными трубками из-за относительно высокой скорости оседания частиц размером более или равным 5 мкм в системах удаленного отбора проб с длинными линиями пробоотбора. При измерениях в однонаправленном потоке воздуха следует применять изокинетические пробоотборники.

7. Классификация в функционирующем состоянии может проводиться при обычном режиме работы, при имитирующих операциях или – для имитации наиболее тяжелых условий работы – при операциях наполнения продуктом. Информация об измерениях, необходимых для демонстрации соответствия ранее установленному классу чистоты, содержится в стандарте ISO 14644-2.

Класс	Предельно допустимая концентрация частиц в м ³ воздуха, размер которых равен или превышает указанный в таблице			
	в оснащем состоянии		в функционирующем состоянии	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не определено	не определено

Мониторинг чистых помещений и устройств с чистым воздухом

8. Чистые помещения и устройства с чистым воздухом в процессе работы должны регулярно подвергаться мониторингу; точки мониторинга должны выбираться на основе надлежащего анализа риска и с учетом результатов, полученных в процессе классификации чистых помещений и устройств с чистым воздухом.

9. Для зон класса А мониторинг содержания в воздухе частиц должен проводиться в течение всей продолжительности критических операций, включая подготовку оборудования, кроме подтвержденных случаев, когда загрязнители могут повредить счетчик частиц или представляют опасность, например, являются живыми микроорганизмами или несут радиологическую опасность. В подобных случаях мониторинг процесса подготовки оборудования должен продолжаться до момента возникновения опасности. Возможен также мониторинг процесса выполнения имитирующих операций. Зона класса А должна подвергаться мониторингу с такой частотой и с такими объемами пробоотбора, чтобы зарегистрировать все вмешательства, кратковременные события и сбои в работе системы, а также включать сигналы тревоги при превышении заданных предельных значений. Допускается, что в точке розлива в процессе наполнения не всегда удается показать низкую концентрацию частиц с размерами равными или более 5 мкм из-за генерации частиц или капель самого продукта.

10. Такая же система рекомендуется для зон класса В, хотя частота измерений в этом случае может быть меньше. Важность использования системы мониторинга частиц должна определяться эффективностью разделения примыкающих друг к другу зон классов А и В. Зона класса В должна подвергаться мониторингу с такой частотой и с такими объемами пробоотбора, чтобы зарегистрировать изменения в уровнях загрязнений и все сбои в работе системы, а также включать сигналы тревоги при превышении заданных предельных значений.

11. Система мониторинга взвешенных в воздухе частиц может состоять из отдельных независимых счетчиков частиц; из набора точек пробоотбора, последовательно подключаемых через коллектор к одному счетчику частиц; из комбинации указанных вариантов. Выбор типа системы должен соотноситься с размерами измеряемых частиц. При использовании системы с удаленным пробоотбором длина пробоотборных трубок и наличие изгибов должно анализироваться с точки зрения потерь частиц в трубках. При выборе системы мониторинга следует принимать во внимание риски, связанные с использованием в производственных операциях таких субстанций, как живые микроорганизмы или радиологические лекарственные средства.

12. Объем проб, отбираемых при мониторинге с помощью автоматизированных систем, обычно зависит от скорости пробоотбора используемого устройства. Объем пробы при мониторинге не обязательно должен совпадать с объемом пробы, отбираемой при классификации чистых помещений и устройств с чистым воздухом.

13. При мониторинге зон класса А и В особое внимание следует обращать на счетную концентрацию частиц размером равным или более 5 мкм, так как она является важным инструментом для ранней диагностики сбоя в работе. Случайное превышение концентрации частиц ≥ 5 мкм может быть вызвано ложным срабатыванием из-за, например, электронных шумов, засветки, совпадений и пр. В то же время последовательная или регулярная регистрация некоторого уровня концентрации таких частиц является индикатором возможного загрязнения и должна быть изучена. Подобные случаи могут указывать на раннюю стадию неполадки системы воздухоподготовки, сбой в работе оборудования для розлива, могут являться следствием ошибок при выполнении обычных рабочих операций или ненадлежащей подготовки оборудования к эксплуатации.

14. Указанные в таблице уровни загрязнения для оснащенного состояния должны достигаться после короткого (15–20 минут – рекомендуемая величина) периода «очистки»

помещения при отсутствии персонала и после завершения всех операций.

15. Мониторинг зон класса С и D в функционирующем состоянии должен проводиться в соответствии с принципами управления степенью риска для конечного продукта. Требования и предельные концентрации для уровней тревоги/действия выбираются в зависимости от вида контролируемых операций; при этом придерживаться рекомендованного периода «очистки».

16. Мониторинг других характеристик, таких как температура и относительная влажность, зависит от вида продукции и характера проводимых операций. Эти параметры должны соответствовать установленному стандарту уровню чистоты.

17. Примеры операций, которые нужно выполнять в зонах различных типов, даны ниже в таблице:

Класс	Примеры операций с продукцией, подвергаемой финишной стерилизации
A	Розлив продуктов при высокой степени риска
C	Подготовка растворов при высокой степени риска. Розлив продуктов
D	Подготовка растворов и компонентов для последующего розлива

Класс	Примеры процессов с асептической продукцией
A	Асептическая подготовка и розлив
C	Подготовка растворов для фильтрации
D	Обработка компонентов после мойки

18. В асептическом производстве необходим частый мониторинг с использованием таких методов, как осаждение на пластины (чашки), пробоотбор в объеме воздуха и на поверхностях (например, смывы и контактные пластины). Методы пробоотбора, используемые в функционирующем состоянии, не должны вносить помехи в защиту зоны. Результаты мониторинга следует учитывать при рассмотрении документации на партию готового продукта при его отгрузке. После выполнения критических операций следует проводить контроль поверхностей и персонала. Вне технологических операций также следует проводить дополнительный микробиологический контроль, например, после валидации систем, очистки и уборки.

19. Рекомендуемые значения предельных уровней микробиологического загрязнения чистых зон в функционирующем состоянии:

Класс	Рекомендованные пределы микробиологического загрязнения ^(a)			
	в объеме пробы воздуха, КОЕ/м ³	седиментация на чашки (Ø 90 мм), КОЕ/4 часа ^(b)	контактный чашечный тест (Ø 55 мм) КОЕ/на чашку	отпечаток перчатки, 5 пальцев КОЕ/на перчатку
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Примечания:

(a) приведены средние значения

(b) отдельные чашки могут экспонироваться менее 4 часов.

20. По результатам мониторинга частиц и микробиологического мониторинга должны быть установлены соответствующие предельные концентрации для уровней тревоги/действия. Технологический процесс должен предусматривать корректирующие действия, если эти уровни оказываются превышенными.