

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЧАСТИЦ В ВОЗДУХЕ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ, В БАРЬЕРНЫХ СИСТЕМАХ ОГРАНИЧЕННОГО ДОСТУПА (RABS) И В ИЗОЛЯТОРАХ

Статья опубликована в журнале Pharmaceutical Engineering, сентябрь/октябрь 2013, том 33, № 5

Эта статья написана в качестве руководства по разработке и установке системы мониторинга концентрации аэрозольных частиц в производственных чистых помещениях и зонах.

Перевод Михаила Шахова

В статье представлены практические методы разработки систем мониторинга, аттестации чистых помещений и регулярного планового мониторинга аэрозольных частиц (жизне- и нежизнеспособных) в чистых зонах, барьерных системах ограниченного доступа (RABS – Restricted Access Barrier System) и изоляторах (исключая изоляторы для проверки на стерильность).

Мониторинг аэрозольных частиц является ключевым действием, позволяющим адекватно управлять чистотой окружающей среды в классифицируемых помещениях. Важность такого мониторинга подчёркивается четкими указаниями органов государственного регулирования в отношении аэрозольных частиц, которые обусловлены классификацией производственных зон и требованиями проводимых в них процессов. Опубликованные исследования показали, что существует немало факторов, которые могут негативно влиять на точность измерения аэрозольных частиц. К таким факторам, в частности, относятся: длина пробоотборных коммуникаций и их материал, скорость отбора пробы, направление, под которым отбирается проба, и т.п. Поэтому для надёжного контроля аэрозольных частиц необходимо разрабатывать как систему мониторинга частиц, так и применяемые для этого методы.

Предпосылки

Согласно нормативным документам производство стерильной продукции должно осуществляться в зонах, удовлетворяющих определённым требованиям чистоты окружающей среды (классифицируемых зонах). Например, европейские нормы GMP [1] требуют непрерывного мониторинга в зонах класса А (ИСО 5) при проведении критических процессов и рекомендуют подобный подход для чистых зон классов В–D (ИСО 7–8). Нормы GMP FDA (Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) [2] содержат такие же требования по классификации чистых зон и рекомендуют проведение регулярного мониторинга

(ссылки на нормативные документы даны в Приложении). Основываясь на этих нормах можно чётко выделить два типа действий, требуемых для проведения адекватного контроля классифицируемых зон:

1. Проведение как первоначальной, так и повторной периодической аттестации.
2. Проведение регулярного планового мониторинга.

Одной из составляющих частей выполнения этих действий является система мониторинга аэрозольных частиц, состоящая из пробоотборника, коммуникаций и собственно устройства, измеряющего концентрацию и размеры аэрозольных частиц. Точность измерений определяется потерями частиц на пробоотборнике и в коммуникационных трубках, которые зависят от типа и диаметра трубок, скорости пробоотбора и расстояния. Крупные частицы (например, более 5 мкм) теряются за счёт гравитационного и инерционного осаждения на стенках трубок при изменении направления движения. Мелкие частицы теряются главным образом за счёт броуновского движения, а также термофореза и диффузии.

Длину пробоотборных трубок всегда следует сводить к минимуму насколько это возможно, не вмешиваясь в производственный процесс. Конечно, потери частиц ожидаемы в любом случае, но правильно разработанная система сво-

Для каждой конкретной чистой зоны или чистого помещения необходимо иметь стандартную операционную процедуру (СОП) с описанием состояний “at rest” (оснащенное) и “in operation” (функционирующее); это описание должно включать список установленного и работающего оборудования, а также количество работающего на нем персонала

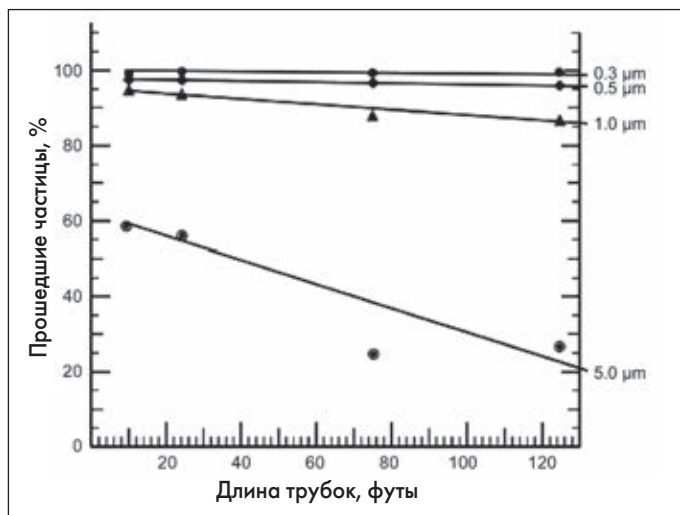


Рис. 1. Потери частиц различных размеров в коммуникациях в зависимости от длины трубки (1 фут = 30,48 см; диаметр трубки 1/2") при скорости отбора пробы 100 л/мин

дит такие потери к минимуму. Факторы, которые следует принять во внимание при разработке и эксплуатации системы мониторинга, включают:

- материал пробоотборных трубок;
- длину пробоотборных трубок;
- количество и радиус поворота возможных изгибов пробоотборных трубок;
- скорость потока (скорость отбора пробы) – диаметр трубок, число Рейнольдса;
- пробоотборник;
- оборудование для мониторинга, в том числе применение раздельного отбора проб или использование коллекторной системы;
- особенности контроля для изоляторов/RABs.

Данная статья рассматривает все вышеперечисленные факторы и предлагает наилучшие практические решения. Кроме того, в статье приведены рекомендации по аттеста-

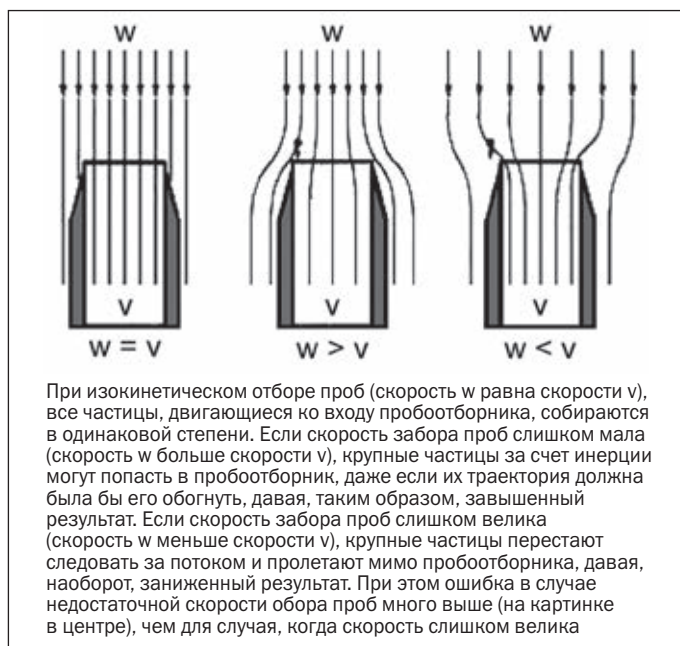


Рис. 2. ИзокINETИЧЕСКИЙ отбор проб

ции, повторной аттестации и регулярному плановому отбору проб. Статья включает:

- 1) Обсуждение наилучших практических методов разработки системы полного контроля аэрозольных частиц.
- 2) Четкие требования для проведения аттестации/повторной аттестации и регулярного планового мониторинга.

Полезные рекомендации для разработки системы контроля аэрозольных частиц

Материал пробоотборных трубок следует выбирать таким образом, чтобы избежать накопления статического заряда и, соответственно, дополнительного оседания частиц, что привело бы к снижению точности измерения их концентрации. Ниже приведён список рекомендуемых материалов в порядке предпочтения:

- Следует применять специализированные трубки (например, двухслойную трубку из поливинилхлорида (ПВХ) снаружи и полиэфира внутри), однако такой вариант может быть неприемлем там, где выполняется санитарная обработка.

Другие варианты представлены ниже, в порядке предпочтения:

- Нержавеющая сталь – чистый и проводящий материал, но более дорогой и сложный при монтаже.
- Полиуретаны – химически стойкие и дешёвые материалы.

Дополнительные соображения:

- Очистка или замена пробоотборных трубок, чтобы избежать оседания частиц на их стенках.
- Материал трубок должен быть устойчивым к воздействию очищающих и обеззараживающих материалов/газов, которые могут контактировать с ними, что особенно важно для изоляторов, где трубки могут быть не защищены, а обеззараживание может производиться регулярно.

Длина пробоотборных трубок – один из важнейших параметров при мониторинге частиц. Длину трубок всегда следует сводить к минимуму, располагая датчик частиц как можно ближе к точке, где производится отбор проб, но при этом не оказывая влияния на производственный процесс. Исследования показали, что потери частиц размером 5 мкм в трубках длиной 2 м и диаметром 3/8" при скорости отбора пробы 28,3 л/мин (1 куб. фут) составляют не более 20 %, в то время как при длине трубки в 3 м потери достигают почти 50 %. Т.о. показано, что потери крупных частиц очень сильно возрастают с расстоянием (рис. 1).

- Максимальная длина трубок – 3 м или меньше, в соответствии с рекомендациями производителя.
- Для любых трубок длиной более 3 м следует провести исследования потери частиц как составляющую анализа рисков.

Пробоотборники также играют роль в потере частиц. Здесь имеют значение такие факторы как ориентация пробоотборника, скорость потока на входе в пробоотборник, форма и геометрия пробоотборника. ИзокINETИЧЕСКИЙ отбор проб, т.е. когда скорости потока воздуха внутри и снаружи пробоотборной трубки равны, необходим при измерениях в однонаправленных потоках воздуха (рис. 2).

В случае, когда отбор проб не изокINETИЧЕН, полученные данные будут ненадёжными и давать завышенные или заниженные значения концентрации частиц.

- Тонкостенные пробоотборники, используемые в условиях однонаправленного потока, должны иметь изокINETИ-

ческую форму и быть направленными строго навстречу потоку воздуха (рис. 1).

- Если направление движения контролируемого потока воздуха не контролируется или его сложно предсказать (например, в случае турбулентного потока), входное отверстие пробоотборника следует направлять вертикально вверх.
- Отбор проб следует проводить на уровне рабочей поверхности в пределах 30 см от места проведения контролируемой операции, не нарушая рабочий процесс.

Замечание: изокинетический пробоотборник используется в случае, если к датчику частиц идет трубка и контролируется однонаправленный поток воздуха. Если поток воздуха турбулентный, достаточно просто трубки.

Количество и радиус поворота изгибов трубки – в местах изгиба трубки путь взвешенных в воздухе частиц может отклоняться от направления потока воздуха из-за инерции. Чтобы снизить потери частиц в коммуникациях, количество изгибов (поворотов) следует минимизировать, а радиус поворота должен быть как можно больше.

- Максимальное количество изгибов – не более двух, с радиусом поворота не менее 15 см (рис. 3).
- **Скорость потока воздуха** в пробоотборной трубке должна быть достаточной, чтобы обеспечить турбулентный режим течения. Турбулентность или ламинарность потока характеризуется так называемым безразмерным числом Рейнольдса (критерий подобия). Число Рейнольдса – важный параметр при анализе любых потоков при значительном градиенте скоростей. Оно показывает соотношение вязкостных и инерционных эффектов. Турбулентный режим достигается при числах Рейнольдса более 2 500 [3], поэтому выбор оборудования для мониторинга, скорости отбора проб и диаметра трубок на стадии разработки системы должен учитывать это обстоятельство и обеспечивать число Рейнольдса в диапазоне 3 000–5 500, со-

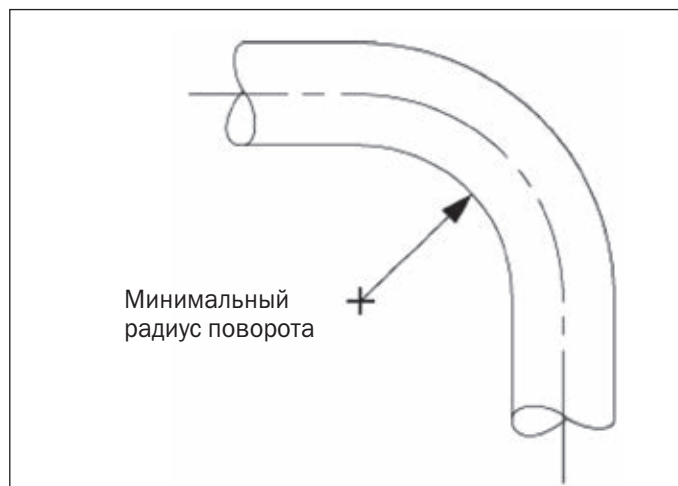


Рис. 3. Минимальный радиус изгиба трубки

гласно таблице А. Число Рейнольдса следует проверять также при изменении скорости оборота пробы или диаметра трубки. Предложенный диапазон чисел Рейнольдса соответствует условиям при которых не происходит значительного осаждения частиц размерами менее 5–10 мкм. Время пребывания частиц в трубках не должно превышать 10–20 секунд, что обеспечивает прохождение частиц размером более 0,1 мкм без значительных потерь. Таким образом, при отборе проб следует обеспечить значение числа Рейнольдса в пределах 3 000–5 500.

Приборы с более высокими скоростями отбора, позволяющие отбирать большие пробы воздуха (например, 50 или 100 л/мин), предпочтительны при аттестации/повторной аттестации чистых помещений. Приборы со скоростью отбора проб 28,3 л/мин предпочтительнее для мониторинга критических процессов, так как при этом не требуется отбора пробы объемом в 1 м³.

Таблица А.

Расчёт числа Рейнольдса

Скорость пробоотбора счетчика:			28,3 л/мин	50 л/мин	75 л/мин	100 л/мин	
Внутр. диаметр трубки	Внутр. диаметр трубки, м	Площадь сечения, м²	Линейная скорость в трубке, м/с				
1/4"	0,00635	0,00003167	14,89	26,31	39,47	52,63	
3/8"	0,009525	0,00007126	6,62	11,69	17,54	23,39	
1/2"	0,0127	0,00012668	3,72	6,58	9,87	13,16	
			0,000471667	0,000833333	0,00125	0,001666667	Объёмный расход, м³/с
Число Рейнольдса					Re – число Рейнольдса D – внутр. диаметр трубки U – средняя скорость потока Q – объёмный расход потока ρ – плотность воздуха μ – вязкость воздуха A – площадь сечения трубки πr² U = Q/A Re = DU ρ/μ		
Внутр. диаметр трубки	28,3 л/мин	50 л/мин	75 л/мин	100 л/мин			
1/4"	6173	10906	16359	21811			
3/8"	4115	4847	7270	9694			
1/2"	3086	2726	4090	5453			
Предпочитаемое значение							
Стандартные величины							
Плотность воздуха (ρ) (точка росы 10°C, 20°C, давление 760 мм рт. ст.) = 1,199 кг/м³							
Вязкость воздуха (μ) = 0,00001837 кг/м×с							

Приборы для мониторинга счетной концентрации частиц следует приобретать в соответствии с их предполагаемым применением:

- Прибор должен обеспечивать измерение частиц установленных размеров (например, 0,5 и 5,0 мкм).
- В идеале, датчик следует устанавливать в каждой точке пробоотбора. В случае, если используется коллекторная система, следует провести исследования, подтверждающие, что потери частиц при измерениях имеют приемлемый уровень по сравнению с применением индивидуальных датчиков.
- Датчики и счётчики частиц должны быть откалиброваны в соответствии со стандартом ИСО 21501-4. Некоторые приборы, выпущенные до 2007 года, скорее всего, не соответствуют этому стандарту, поэтому их применимость следует проверить у поставщика/производителя оборудования.
- Если используется коллекторная система, каждая отдельная пробоотборная трубка должна удовлетворять указанным выше требованиям.
- В сертификате калибровки датчика/счётчика частиц должны быть указаны длина трубок, соединяющих датчик с пробоотборником, и их материал (например, нержавеющей сталь или полимер).
- Там, где загрязнения, образующиеся в технологическом процессе, могут повредить датчики частиц или представлять опасность (например, микроорганизмы, радиоактивные вещества) допускается проведение мониторинга оборудования в процессе подготовки до начала процесса.

Мониторинг изоляторов/RABs имеет свои особенности:

- В план регулярного мониторинга обязательно должны быть включены измерения в тех случаях, когда появляется

доступ к системе извне (например, если панели RABs сняты для внесения каких-либо изменений).

- Также как и в случае чистых помещений расстояние от точки пробоотбора до датчика должно быть минимальным, чтобы избежать потери частиц.
- При стерилизации/очистке с применением перекиси водорода и других сильных окислителей убедитесь, что датчики отключены, а пробоотборники закрыты колпачками, чтобы не повредить приборы этими веществами.

Требования к мониторингу частиц для аттестации/повторной аттестации зон и план регулярного мониторинга

Как показано в таблицах В и С [4], некоторые национальные стандарты имеют слегка различающиеся требования. Большинство нормативных документов в настоящее время при определении методов для проверки и подтверждения соответствия нормам ссылаются на стандарт ИСО 14644.

Первичная классификация/аттестация зон

Первичная аттестация должна по возможности включать следующее:

- Подтверждение, что на месте установлены HEPA-фильтры соответствующего проекту класса (включая проверку сертификации фильтров).
- Подтверждение успешной проверки целостности HEPA-фильтров (согласно ИСО 14644-3 или нормам). Проверка целостности обычно включает также проверку скорости потока воздуха, так же как его однородности.
- Проверку кратности воздухообмена (обычно определяется по скорости потока воздуха, измеренной при проверке фильтров на целостность).

Новости GMP

Читайте "Новости GMP"

- в печатном издании
- на интернет ресурсе
- в социальных сетях
- в смартфонах

Получайте подписку новостей
- по электронной почте

По всем вопросам
информационного партнерства,
рекламы, интернет продвижения
обращайтесь

info@gmpnews.ru
тел. +420 603 271 178

FEDA s.r.o.
г Прага, Чешская Республика



www.gmpnews.ru



- Визуализацию потоков воздуха.
- Проверку на скорость восстановления характеристик чистого помещения. Замечание: эту проверку можно провести при вводе новой зоны в эксплуатацию при помощи генератора аэрозолей, определив время, которое требуется для снижения концентрации частиц в требуемое количество раз (по ГОСТ Р ИСО 14644-3 концентрацию повышают не менее чем в 100 раз и определяют время восстановления со 100-кратного превышения до нормы).
- Проверку перепадов давления.

Повторная аттестация классифицируемых зон

Для повторной аттестации зон с классом чистоты А необходимо провести следующие действия:

- Проверку целостности фильтров – осуществлять каждые 6 месяцев. Замечание: в эту проверку обычно входит определение скорости и однородности потока воздуха, что позволяет судить о кратности воздухообмена.
- Классификацию зон – осуществлять каждые шесть месяцев.
 - Проверять перепады давления не требуется, так как их контроль осуществляется постоянно. При выполнении этого пункта полезно провести обзор показаний системы мониторинга и предупреждений о возникавших отклонениях и включить его в отчет о проверке фильтров, чтобы убедиться, что этот аспект работы чистой зоны также учтён.

Для повторной аттестации зон с классом чистоты В необходимо провести следующие действия:

- Проверку целостности фильтров – осуществлять каждые 6 месяцев. Замечание: в эту проверку обычно входит определение скорости и однородности потока воздуха, что позволяет судить о кратности воздухообмена.
- Классификацию зон осуществлять ежегодно.
- Проверять перепады давления не требуется, так как их контроль осуществляется постоянно. При выполнении этого пункта полезно провести обзор показаний системы мониторинга и предупреждений о возникавших отклонениях и включить его в отчет о проверке фильтров, чтобы убедиться, что этот аспект работы чистой зоны также учтён.

Для повторной аттестации зон с классом чистоты С необходимо провести следующие действия:

- Проверку целостности фильтров – осуществлять каждые 6 месяцев (в эту проверку обычно входит определение скорости и однородности потока воздуха).
- Классификацию зон осуществлять ежегодно.
- Проверять перепады давления не требуется, так как их контроль осуществляется постоянно. При выполнении этого пункта полезно провести обзор показаний системы мониторинга и предупреждений о возникавших отклонениях и включить его в отчет о проверке фильтров, чтобы убедиться, что этот аспект работы чистой зоны также учтён.

Для повторной аттестации зон с классом чистоты D необходимо, если возможно, провести следующие действия:

- Проверку целостности фильтров – осуществлять ежегодно с визуальным осмотром на предмет повреждений каждые 6 месяцев (в эту проверку обычно входит определение скорости и однородности потока воздуха).

- Классификацию зон осуществлять ежегодно.
- Проверять перепады давления не требуется, так как их контроль осуществляется постоянно. При выполнении этого пункта полезно провести обзор работы показаний системы мониторинга и предупреждений о возникавших отклонениях и включить его в отчет о проверке фильтров, чтобы убедиться, что этот аспект работы чистой зоны также учтён.

Визуализация потоков

Визуализацию потоков следует проводить регулярно, как минимум каждые пять лет. Следует проводить анализ необходимости подобной проверки в случае внесения каких-либо изменений в конфигурацию чистой зоны.

Примечание. Для каждой конкретной чистой зоны или чистого помещения необходимо иметь стандартную операционную процедуру (СОП) с описанием состояний “at rest” (оснащенное) и “in operation” (функционирующее); это описание должно включать список установленного и работающего оборудования, а также количество работающего на нем персонала.

Регулярный мониторинг

Предпосылки: регулярный мониторинг применяется для контроля за концентрацией частиц в критических зонах (зонах высокого риска), в частности, в процессе производства, и **не применяется** для подтверждения соответствия чистой зоны концентрационным пределам заданного класса (т.е. для аттестации). Поэтому при проведении мониторинга не требуется соблюдать указания стандарта ИСО 14644-1 относительно распределения и количества точек отбора проб, можно снизить количество точек и объём пробы в соответствии с формализованной оценкой рисков.

В «Рекомендациях PIC/S по новой редакции приложения A GMP»¹ прямо указывается:

“Мониторинг, в свою очередь, не обязательно проводить в соответствии со стандартом ИСО 14644-1. Для мониторинга допускается уменьшение числа точек отбора проб и объема проб. Периодичность отбора проб и величины уровней предупреждения следует определять путем формализованного анализа рисков, основанном на экспериментах и анализе данных мониторинга (в течение как минимум шести месяцев). Периодичность отбора проб и величины уровней предупреждения должны выбираться в соответствии с контролируемым процессом и первичной аттестацией. В дальнейшем установка пределов предупреждения и пределов действия должна принимать во внимание результаты текущего мониторинга. Величины этих пределов и расположение точек отбора проб следует периодически пересматривать, чтобы обеспечить корректность изначально заложенных рисков.

В критических зонах, где продукт может быть подвержен влиянию загрязнений, следует проводить непрерывный мониторинг на протяжении всего времени работы. «Непрерывный» означает, что система должна продемонстрировать способность выявить любое возможное появление необычного числа частиц, даже если оно кратковременно. Коллекторные системы могут быть не приемлемы для зон класса А из-за возможности пропустить такое событие. Важно, чтобы мониторинг в зоне класса А охватывал сборку (наладку) оборудования, так как на этом

¹ См. «Чистые помещения и технологические среды», 2010, № 1, стр. 9 – 13.

Таблица В.

Предлагаемые ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering – Международное общество инженеров фармацевтической промышленности) классификация производственных зон для асептического розлива и конечной стерилизации, включая сравнение с нормативными требованиями стандартов США и ЕС

Ссылка	Описание			Классификация				
ISPE Sterile Product Baseline® Guide (2-е издание)	Классификация производственной среды			Класс 5	Класс 7	Класс 8	Контролируемое, не классифицируемое (с локальным мониторингом)	Контролируемое, не классифицируемое
European Commission EU GMP, Annex 1, Vol. IV, Manufacture of Sterile Medicinal Products (действует с 1 марта 2009) (аналогично PIC/S GMP Annex 1 2007)	Класс			A	B	C	D	не определен
	Оснащенное	Макс. концентрация частиц размером более, частиц/м³	0,5 мкм	3520	3520	352000	3520000	–
			5,0 мкм	20 (ISO 4.8)	29	2900	29000	–
	Функционирующее	Макс. концентрация частиц размером более, частиц/м³	0,5 мкм	3520	352000	3520000	не определено	–
			5,0 мкм	20	2900	29000	не определено	–
		Максимальное число жизнеспособных организмов КОЕ/м³		<1	<10	<100	<200	–
FDA, октябрь 2004, Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing	Функционирующее	Макс. концентрация частиц размером более, частиц/м³	0,5 мкм	ISO 5 (класс 100)	ISO 7 (класс 10000)	ISO 8 (класс 100000)	не определено	See ISPE Biopharm Baseline® Guide
		Максимальное число взвешенных жизнеспособных организмов ведущее к принятию мер		1	10	100	не определено	–

КОЕ – колониеобразующая единица

этапе значительно влияние оператора. Должна быть СОП, определяющая уровни тревоги (действия) и заранее продуманные корректирующие действия при превышении этих уровней и вмешательствах в работу оборудования.

Точки отбора проб должны быть выбраны на основании оценки рисков. Рабочие потоки должны быть определены и зафиксированы для всех стадий производственного процесса:

- простоя системы;
- подготовки системы;
- запуска;
- нормальной работы, включая предусмотренные действия и вмешательства в процесс;
- экстренных остановок;
- выключения;
- встроенной мойки/встроенной стерилизации.

Приложение: связанные с темой выдержки из нормативных документов

Чистые зоны для производства стерильной продукции должны быть классифицированы (ISO 5, 6, 7, 8, 9) в соответствии с требуемыми характеристиками производственной среды. Чтобы свести к минимуму риски загрязнения частицами или микроорганизмами, каждая операция должна проводиться в среде с надлежащим уровнем чистоты в функционирующем состоянии (Eudralex Volume 4, Annex 1 General section 3; 21 CFR 2.11 42(10)(v) & 46(b)).

Конструкция чистых помещений и классификация устройств подачи чистого воздуха базируется на уровнях кон-

центрации частиц. Чистые помещения и устройства подачи чистого воздуха должны классифицироваться в соответствии с методами, изложенными в стандарте ISO 14644-1. Минимальный объем пробы при классификации (аттестации) при производстве стерильных лекарственных средств составляет 1 м³ (Eudralex Volume 4, Annex 1 General Section 4, 5, 6, 7).

Для зон класса А мониторинг частиц следует проводить на протяжении всего технологического процесса, включая сборку оборудования, за исключением тех случаев, когда вещества, используемые в процессе, могут повредить датчик частиц или представлять опасность (например, микроорганизмы, радиоактивные вещества). В этих случаях мониторинг оборудования проводится в процессе подготовки оборудования к работе до начала потенциально опасных операций. При мониторинге зон класса А отбор проб производится с такой частотой и объемом, что любые вмешательства в процесс, кратковременные события и отклонения были зафиксированы; в случае превышения предельных значений должен включаться предупреждающий сигнал. В процессе розлива считается приемлемым, если не всегда возможно добиться низких уровней частиц размером более 5,0 мкм из-за генерации частиц или капель самим продуктом (Eudralex Volume 4, Annex 1, General Section 9).

Воздух в непосредственной близости к открытым стерильным контейнерам и операциям розлива/укупорки считается соответствующим требованиям, если концентрация частиц размером более 0,5 мкм, измеренная в соответствующих точках, обычно на расстоянии не более чем 30 см от рабочего места и в пределах воздушного потока, составляет не более 3 520 частиц/м³. Такой уровень чистоты

известен как класс 100 (класс ИСО 5) (FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – CGMP, section IV.A).

Следует избегать такого расположения пробоотборников, при котором в большей степени происходит мониторинг воздуха, идущего от HEPA-фильтров, чем воздуха, непосредственно окружающего критические зоны. Однако при этом положение пробоотборника не должно вносить возмущений в однонаправленный поток воздуха в критической зоне. Чтобы убедиться, что позиции точек пробоотбора были определены адекватно, следует проверить результаты первичной валидации. Это можно также проверить при проведении тестов, симулирующих рабочий процесс (PICS P1 007-5 Recommendation of the Validation of Aseptic Processes, Section 7.2.1).

Мониторинг в зонах класса В производится аналогично как и для зон А, однако частоту отбора проб можно снизить. Важность применения системы мониторинга частиц должна определяться эффективностью разделения смежных зон А и В (Eudralex Volume 4, Annex 1, General Section 10).

Концентрация частиц в состоянии “at rest” (оснащенное) должна достигаться в отсутствие персонала за небольшой

период «очистки», составляющий примерно 15–20 минут (рекомендуемое значение), после завершения рабочих операций. Чтобы проверить способность системы удалять аэрозольные частицы, проводится тест на время восстановления (Eudralex Volume 4, Annex 1 General Section 5, ISO 14644-3).

Для процессов серийного изготовления должны существовать письменные процедуры, включающие список точек отбора проб. Выбор точек отбора проб для мест на производственной линии, где существует вероятность попадания загрязнений, должен происходить с учетом следующих соображений:

- сложности установки и последствий вмешательства в процесс;
- длительности работы производственной линии;
- временных рамок и частоты отбора проб;
- времени отбора пробы и ее объема.

Программа мониторинга должна с соответствующей частотой контролировать все этапы производственного процесса, когда материалы находятся в зоне, идут технологические процессы и весь обслуживающий персонал также находится в производственной зоне (FDA Guidance

Таблица С.

Сравнение классификаций производственных сред по чистоте воздуха (по концентрации аэрозольных частиц) нормативных документов и международных стандартов с руководством ISPE Sterile Baseline® Guide

Ссылка	Описание			Классификация				
ISPE Sterile Product Baseline® Guide (2-е издание)	Классификация производственной среды			Класс 5	Класс 7	Класс 8	Контролируемое, не классифицируемое (с локальным мониторингом)	Контролируемое, не классифицируемое
European Commission EU GMP, Annex 1, Vol. IV, Manufacture of Sterile Medicinal Products (действует с 1 марта 2009) (аналогично PIC/S GMP Annex 1 2007)	Класс			A ¹	B	C	D	не определен
	Оснащенное	Макс. концентрация частиц размером более, частиц/м ³	0,5 мкм	3520	3520	352000	3520000	–
			5,0 мкм	20 (ИСО 4.8)	29	2900	29000	–
	Функционирующее	Макс. концентрация частиц размером более, частиц/м ³	0,5 мкм	3520	352000	3520000	не определено	–
				20	2900	29000	не определено	–
		Максимальное допустимое число жизнеспособных организмов КОЕ/м ³		<1	<10	<100	<200	–
		Максимальное допустимое число жизнеспособных организмов КОЕ на 90 мм пластине, осевшее за 4 часа		<1	5	50	100	–
FDA, октябрь 2004, Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing	Функционирующее	Макс. концентрация частиц размером более, частиц/м ³	0,5 мкм	ИСО 5 (класс 100)	ИСО 7 (класс 10000)	ИСО 8 (класс 100000)	–	–
		Максимальное число взвешенных жизнеспособных организмов ведущее к принятию мер		1	10	100	–	–
		Максимальное число жизнеспособных организмов на 90 мм пластине, осевшее за 4 часа, ведущее к принятию мер		<1	5	50	–	–

Таблица С (продолжение)

ISO 13408-1:1998 Aseptic Processing of Healthcare Products ²	Название			Критические производственные зоны	Другие производственные зоны	Не стерильные вспомогательные зоны	не определено	не определено
	Функционирующее	Макс. концентрация частиц размером более, частиц/м ³	0,5 мкм	3500	350000	3500000	–	–
Также возможны ссылки на следующие стандарты, используя ближайшие соответствующие классы для частиц размером более чем указанный								
EN/ISO 14644-1:1999 ¹	Функционирующее	Класс для частиц размером более указанного (макс. концентрация частиц для класса, частиц/м ³)	0,5 мкм	ISO 5	ISO 7	ISO 8	Не классифицируется	Не классифицируется
	Оснащенное	Класс для частиц размером более указанного (макс. концентрация частиц для класса, частиц/м ³)	0,5 мкм	ISO 5	ISO 5	ISO 7	ISO 8	Не классифицируется
US Fed. Std. 209E (Metric):1992 [теперь не используется] ²	Функционирующее	Класс для частиц размером более указанного (макс. концентрация частиц для класса, частиц/м ³)	0,5 мкм	M3.5	M5.5	M6.5	Не классифицируется	Не классифицируется
	Оснащенное	Класс для частиц размером более указанного (макс. концентрация частиц для класса, частиц/м ³)	0,5 мкм	M3.5	M3.5	M5.5	M6.5	Не классифицируется
US Fed. Std. 209E (Metric):1992 [теперь не используется] ¹	Функционирующее	Класс для частиц размером более указанного (макс. концентрация частиц для класса, частиц/м ³)	0,5 мкм	100	10000	100000	Не классифицируется	Не классифицируется
	Оснащенное	Класс для частиц размером более указанного (макс. концентрация частиц для класса, частиц/м ³)	0,5 мкм	100	100	10000	100000	Не классифицируется
¹ В стандарте не приведены сведения по предельным уровням микроорганизмов ² 29 ноября 2001 года федеральный стандарт США US Fed. Std. 209E от 11 сентября 1992 года был отменён и его действие приостановлено двумя международными стандартами выпущенными ISO: ISO 14644-1:1999 и ISO 14644-2:2000								

for Industry, Sterile Drug Products Proceeded by Aseptic Processing – CGMP, section X.A., USP <1116>).

Следует проводить измерения для подтверждения чистоты воздуха в критических зонах, где существует риск загрязнения незащищённой стерильной продукции, контейнеров, укупорочной тары (FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Proceeded by Aseptic Processing – CGMP, section X.A.1).

Необходимо внедрить программу мониторинга среды, позволяющую регулярно проверять микробиологическое качество воздуха, поверхностей и перчаток (или перчаток для перчаточных боксов и полускафандров), а также концентрацию частиц внутри изоляторов. Качество воздуха проверяется периодически, каждую смену. Например, можно проводить мониторинг частиц на выходе воздуха из бокса, чтобы определять возможные отклонения в концентрации частиц. (FDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Proceeded by Aseptic Processing – CGMP, appendix 1, section F, USP <1116>).

По сравнению с ручным контролем оператором предпочтительно использование систем удалённого контроля. После проведения валидационных работ для подтверждения эффективности барьерной системы частота отбора проб для микробиологического контроля может быть установлена на основании валидационных данных (USP <1116>).

Для определения класса чистоты следует использовать портативные счётчики частиц с короткими пробоотборными

трубками, так как в протяжённых коммуникациях систем удалённого отбора проб наблюдается заметно большее оседание частиц размером более 5,0 мкм. В системах с однонаправленными потоками воздуха следует использовать изокINETические пробоотборники. Если направление потока воздуха не контролируется или непредсказуемо (например, для турбулентных потоков), входное отверстие пробоотборника следует располагать строго вертикально (Eudralex Volume 4, Annex 1, General Section 6, ISO 14644-IB 4.3.2).

Список литературы

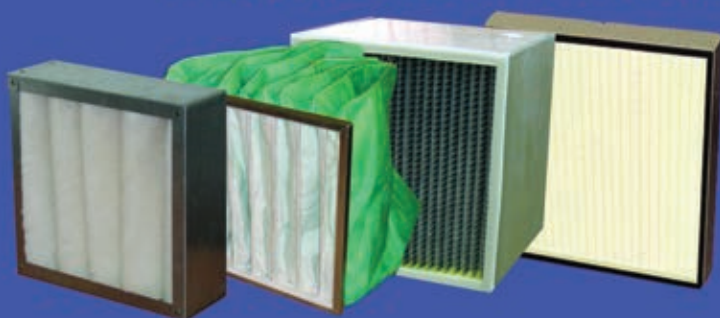
1. Eudralex Volume 4, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version) 2008.
2. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice 2004.
3. Anand N. K. and A. R. McFarland. 1989. Particle Deposition in Aerosol Sampling lines Caused by Turbulent Diffusion and Gravitational Settling. Am. Ind. Hyg. Assoc.-J- 5° (6): 307 – 312.
4. ISPE Baseline® Guide: Sterile Product Manufacturing Facilities, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), September 2011, www.ispe.org
5. Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, US department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, September 2004.
6. PIC/s. 007-5 1 July 2009. GMP, Recommendation of the Validation of Aseptic Processes. PI 007-5, Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme.

7. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Volume 4, Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products), European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General, 01 March 2009.
8. Gail L. and H. P. Hortig. 2004. Cleanroom Technology. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, Germany, pp 74–75.
9. Hallworth, M. 2007. An Analysis of Acceptable Particle Losses in Transport Tubing. Particle Measuring Systems. PMS Application Note 81.
10. Hallworth, M. 2010. Particle Transportation. Retrieved on August 2011, from <http://www.pmeasuring.com>. Particle Measuring Systems.
11. Hallworth, M., Applen, E., 2010. Planning and Installing an Environmental Monitoring System. Retrieved on August 2011, from <http://www.pineasuring.com>. Particle Measuring Systems.
12. Hallworth, M. 2011. Comparing Particle Loss in Transport Tubing for Instruments with Different Flow Rates. Retrieved on August 2011, from <http://www.pmeasuring.com>. Particle Measuring Systems.
13. Holman J.P., 2002. Heat Transfer. Ninth edition. McGraw-Hill, N.Y., p. 207.
14. ISO 13323-2: 2001. Determination of particle size distribution. Single particle light interaction methods. Part 2: Light scattering single particle interaction device design, performance specifications and operation requirements. ISO, Geneva, Switzerland.
15. Liebenann, A. 1986. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes: Monitoring of Non-Viable Particles. F. J. Carleton and J. P. Agalloco editors, pp. 163–184.
16. Particle Sample Tube Lengths for Pharmaceutical Monitoring. Particle Transport in Tubing Pharmaceutical document retrieved August 2011, from <http://www.goligighthouse.com>. Lighthouse Worldwide Solutions.
17. PIC/s. 2010. GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of Most Important Changes for the Manufacture of Sterile Medicinal Products. PI 032-2, Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme.
18. Farquhson, Gordon. 2009. «Airborne Particle Monitoring – Setting Alert & Action Levels», European Compliance Academy – Microbial Contamination, Munich, Germany, PP 1–42.
19. Dressier, J. 2010. «Best Practice for Continuous Particle Monitoring in Pharmaceutical Clean Rooms», PDA European Conference, Vevey, Switzerland, pp 1–37.
20. Strom L. 1972. Transmission Efficiency of Aerosol Sampling lines. Atmosphere. Environ. Press. 6: 133–142.
21. Jankovic, J., et al. (2010). «Particle Loss in a Scanning Mobility Particle Analyzer Sampling Extension Tube». Int. J. Occup Environ Health. 6(4), pp 429–433.
22. Kuar, P, et al. (2008). «Treatment of Losses of Ultrafine Aerosol Particles in Long Sampling Tubes During Ambient Measurements». Atmospheric Environment, 42, pp 8819–8826.
23. Ensor, D. S. and Foarde, K. K «The Behavior of Particles in Cleanrooms» Environmental Monitoring for Cleanroom and Controlled Environments. Ed. Anne Maria Dixon. Informa Healthcare, 1–27. Print.
24. Tony Harrison «Changes Affecting EU GMP and the FDA's CGMP Non-Viable Particle Cleanliness in Cleanrooms (Controlled Environments magazine May 2010).
25. OS-000072 Amgen Operating Standard for Quality Element of the Environmental Monitoring Program, Ver. 5, 24 Aug 2011.
26. Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society (PHSS) Technical Monograph No. 16 (2008).
27. ISO 14644-1:1999: Cleanrooms and associate controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness. ISO, Geneva, Switzerland.
28. ISO 14644-2:2000: Cleanrooms and associate controlled environments Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1. ISO, Geneva, Switzerland.
29. ISO 14644-3:2000: Cleanrooms and associate controlled environments Part 3: Metrology and test methods. ISO, Geneva, Switzerland.
30. ISO 13408-1:2008: Aseptic processing of health care products Part 1: General requirements. ISO, Geneva, Switzerland.
31. ISO 13408-6:2005: Aseptic processing of health care products Part 6: Isolator systems. ISO, Geneva, Switzerland.
32. ASTM F-50-07 Standard Practice for Continuous Sizing and Counting of Airborne Particles in Dust – Controlled Areas and Clean Rooms Using Instruments Capable of Detecting Single Sub-Micrometre and Larger Particles, JJ Join us for Innovations in Manufacturing: Facilities – Processes – Technology, 31 March–1 April 2014, Philadelphia, PA. Watch our website for more details. ■



ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ

ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ЛЮБЫХ
ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ



**ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3 - H17
ГОСТ Р 51251-99 (EN 779 и EN 1822)**

**Фильтрующие камеры
(СКФ и ССФ)
для размещения карманных
и складчатых фильтров**



**Модули (МВ) для
установки НЕРА фильтров**

