

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В РЕАЛЬНОМ МАСШТАБЕ ВРЕМЕНИ

Трой Тилман

Статья опубликована на сайте журнала «Controlled Environments» (www.cemag.us)

Компании, занимающиеся изготовлением лекарственных препаратов и биотехнологической продукции, постоянно сталкиваются с проблемой загрязнения микроорганизмами, содержащимися в воздушной среде. Таким компаниям необходимо быть уверенными в том, что их продукция и персонал не подвергаются опасности микробиологического загрязнения. Традиционный и широко используемый метод проведения испытаний на присутствие микроорганизмов в критических точках процесса заключается в использовании автоматического пробоотборника или седиментационных чашек. Как правило, производится отбор проб воздуха объемом 1 м³ на чашки с агаром, после чего пробы отправляются в лабораторию. Для получения результатов анализа на наличие колониеобразующих единиц (КОЕ) необходимо от 4 до 10 дней. Только по прошествии этого срока станет известно, насколько эффективен контроль производственной среды. Сравнительно недавно промышленное внедрение технологии, основанной на лазерно-индуцированной флуоресценции (англ. LIF – *Laser Induced Fluorescence*), сделало возможным проведение мониторинга жизнеспособных микроорганизмов, находящихся в воздушной среде, в реальном масштабе времени. Возможность незамедлительного реагирования на проблемы, связанные с загрязнением воздушной среды, открывает новые возможности и обладает рядом преимуществ.

Анализ основной причины загрязнения

Результаты, полученные посредством активного отбора проб, имеют большое значение, поскольку они сообщают о наличии проблемы или какого-либо отклонения, а также позволяют определить тип микроорганизма и благодаря этому подсказать направление поиска основного источника загрязнения. Однако эти результаты не дают представления о том, когда произошло загрязнение и какова его причина. Новая технология обнаружения биологических веществ, основанная на LIF, открывает новые возможности изучения этих аспектов благодаря измерению количества жизнеспособных частиц в реальном масштабе времени. Результаты измерения могут выводиться на дисплей или поступать прямо в систему мониторинга предприятия (англ. FMS – *Facility Monitoring System*).

Недавно один из специалистов по обеспечению качества заявил, что его компания ежегодно расходует тысячи долларов на поиск основных причин микробиологического загрязнения, однако это не всегда приводит к ожидаемому

результату. Размещение пробоотборников или седиментационных чашек для выявления причин загрязнения – довольно сложная и длительная процедура. Даже при использовании научно-обоснованных и рискоориентированных подходов получение результата анализа все равно занимает не менее четырех дней, а периодический отбор проб не дает возможности выявить основную причину загрязнения. Мгновенно получить необходимые результаты и выявить жизнеспособные микроорганизмы в воздушной среде позволяют счетчики жизнеспособных частиц в реальном масштабе времени. Благодаря этим приборам определение причины загрязнения может занять лишь несколько минут вместо нескольких дней или недель.

К тому же, пробоотборник такого счетчика может быть присоединен к пробоотборной трубке, идентичной используемой для стандартного оптического счетчика частиц. При этом прибор можно запрограммировать так, чтобы он подавал звуковой сигнал при регистрации прокаченной через него жизнеспособной частицы – примерно так, как это происходит в счетчике Гейгера. Это позволяет пользователю «пойти по следу» и найти точное местонахождение источника загрязнения.

Важным источником загрязнения является персонал, особенно когда он заступает на смену. Если получить данные, наглядно демонстрирующие зависимость уровня чистоты от техники переодевания, то это может способствовать повышению эффективности обучения персонала. После определения основных источников загрязнения, в число которых может входить подготовительный процесс, работа системы вентиляции, фильтрация, а также техническое обслуживание или наладка оборудования, принимаются меры по их устранению.

Улучшение процесса

Регуляторные органы всегда проявляют повышенный интерес к изучению производителями основных источников загрязнения, а также к предпринимаемым ими профилактическим и корректирующим мерам.

Данные, полученные посредством счетчиков жизнеспособных частиц в реальном времени, интегрированных в систему мониторинга предприятия, могут стать основой для составления отчетов, информирующих о процессах, тенденциях, мерах предосторожности и системе оповещения. Сфера контроля качества обычно включает продукт, систему оповещения, отклонения и корректирующие меры, в то время

как обеспечение качества больше сосредоточено на процессе, тенденциях и профилактических мерах.

Наличие данных о содержании жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде, полученных в реальном масштабе времени, позволяет определить при анализе отчетов варианты профилактического обслуживания и выявить нежелательные тенденции до появления серьезных отклонений (рис. 1).

Современные помещения класса А или класса 5 по ISO отличаются повышенным уровнем чистоты, значительно превышающим требования, представленные в текущих Правилах GMP для процессов асептической обработки. В изоляторах класса А проводится непрерывный мониторинг содержания загрязнений, находящихся в воздушной среде, с использованием активных микробиологических пробоотборников, седиментационных чашек и стандартных оптических счетчиков частиц. При правильном проектировании не составляет труда обеспечить соответствие таких помещений требованиям надлежащих производственных практик к содержанию микроорганизмов в воздушной среде.

Иногда на протяжении многих недель, месяцев и даже лет не удается обнаружить какие-либо признаки загрязнения воздушной среды микроорганизмами в помещениях такого класса с помощью стандартных методов. Загрязнения такого типа также редко наблюдаются и в окружающей зону А чистых помещениях класса В.

Учитывая все вышесказанное, вызывает вопросы необходимость прерывания критических процессов, проводимых в высокочистых помещениях, для проведения мониторинга окружающей среды методом атомно-абсорбционной спектрометрии в соответствии с регуляторными требованиями. Ведь среда, попадающая в чистое помещение, и манипуляции, совершаемые во время такого мониторинга, повышают риск загрязнения. Однако благодаря новой технологии можно избежать ненужного риска. Счетчики жизнеспособных частиц, работающие в реальном времени, обеспечивают непрерывный мониторинг высокочистых и хорошо контролируемых помещений и зон, а также позволяют интегрировать полученные данные в систему FMS.

Экономия времени и средств

Высокая конкуренция требует от предприятий поиска новых возможностей для экономии имеющихся временных и материальных ресурсов. Одной из таких возможностей является использование новых счетчиков жизнеспособных частиц в реальном масштабе времени. Рассмотрим пример применения новой технологии в изоляторе.

Согласно расчетам одной фармацевтической компании, использование таких приборов позволяет повысить пропускную способность линии изолятора на 20% за счет сокращения времени, необходимого для замены чашек с агаром при активном отборе проб. Заменять чашки необходимо каждые три-четыре часа, поскольку по прошествии этого времени агар высыхает и больше не поддерживает рост микроорганизмов.

Использование счетчика жизнеспособных частиц в реальном масштабе времени дает возможность устранить или, по крайней мере, минимизировать время простоя, необходимое для замены чашек, а также оптимизировать рабочие процессы. Кроме того, благодаря этим устройствам экономится время, затрачиваемое на восстановление чистоты в изоляторе перед возобновлением работы. Возможная экономия при использовании новой технологии может составить тысячи долларов в год для одного изолятора.

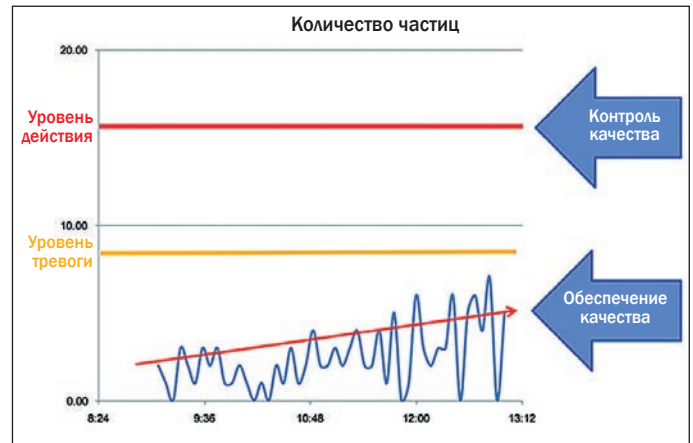


Рис. 1.

Аттестация помещений по завершении их строительства, ремонта или переоснащения может оказаться длительным и дорогостоящим процессом, поскольку на ожидание результатов инкубации необходимо время от трех до семи дней. Однако при наличии в системе FMS микробиологических данных, полученных в реальном масштабе времени, запуск помещения в эксплуатацию может занять около часа, что, в свою очередь, повысит эффективность использования дорогостоящих чистых зон и оборудования.

Еще одним немаловажным фактором является электроэнергия. Это довольно дорогостоящий ресурс, а на обслуживание чистых помещений, требующих высокой кратности воздухообмена и фильтрации воздуха через HEPA-фильтры, необходимо много электроэнергии. Снижение кратности воздухообмена при условии сохранения требуемого уровня чистоты позволит сэкономить электроэнергию и, соответственно, деньги. С помощью счетчиков жизнеспособных частиц в реальном масштабе времени может быть проведена оценка возможности снижения кратности воздухообмена. Естественно, ни при каких условиях экономия электроэнергии не должна сказываться на качестве продукта.

Вывод

Развитие технологий способствует появлению все более эффективных инструментов измерения и сбора данных. Одним из таких инструментов являются счетчики жизнеспособных частиц в реальном масштабе времени, использующие технологию LIF. Полученные с их помощью данные могут быть интегрированы в систему мониторинга предприятия и будут доступны пользователям в виде отчетов или результатов испытаний. Эта информация поможет лучше изучить объект и его системы, а знания – основной инструмент, позволяющий выявить причины отклонений, улучшить процесс или определить возможные пути экономии времени и средств.

Готовы ли регуляторные органы принять новую технологию? Судя по всему, да. Поскольку основной задачей этих органов является обеспечение безопасности препаратов и биотехнологической продукции для потребителя, они стремятся к эффективному выявлению, устранению и профилактике основных причин отклонений, а также к дальнейшему повышению уровня безопасности продукции посредством улучшения процесса. Поставщики счетчиков жизнеспособных частиц в реальном времени предоставили Управлению США по контролю качества продуктов питания и препаратов (FDA) мастер-файл V типа, позволяющий Управлению и потенциальным потребителям ознакомиться с научным обоснованием технологии и результатами ее испытаний. ■