

# ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВВЕДЕНИЯ В ДЕЙСТВИЕ ISO/DIS 14644-1.2

Статья опубликована в журнале "Controlled Environments", июль-август 2015 (www.cemag.us)

Джим Страчэн,  
Рэнди Гратер

**Каким образом положения этого стандарта влияют на мониторинг состояния чистых помещений в биофармацевтической промышленности?**

Международная организация по стандартизации (ISO) опубликовала Проект международного стандарта (DIS, англ. *Draft International Standard*), касающегося чистых помещений. В связи с этим, менеджеры службы контроля качества фармацевтической и биотехнологической промышленности проявляют особый интерес к тому, какие изменения ожидаются в требованиях к уровню чистоты и системам мониторинга в чистых помещениях. Наибольшую озабоченность у специалистов медико-биологической промышленности вызывает предложение исключить из классификационной таблицы значение концентрации частиц размером >5 мкм в чистых помещениях класса 5 ISO, в отличие от редакции 1999 года. Редакция 1999 года определяет их предельно допустимую концентрацию (ПДК) в количестве 29 частиц/м<sup>3</sup>. Именно это изменение в тексте стандарта ISO/DIS 14644 привлекло наибольшее внимание рецензентов.

Причинами исключения ПДК для частиц размером 5 мкм для чистых помещений класса 5 ISO являются:

- Ограничения по отбору пробы и статистическим соображениям приводят к некорректной классификации при низких концентрациях.
- Ограничения по отбору пробы для низких концентраций и частиц размером выше 1 мкм приводят к некорректной классификации в данной области из-за возможных потерь крупных частиц в пробоотборных коммуникациях.

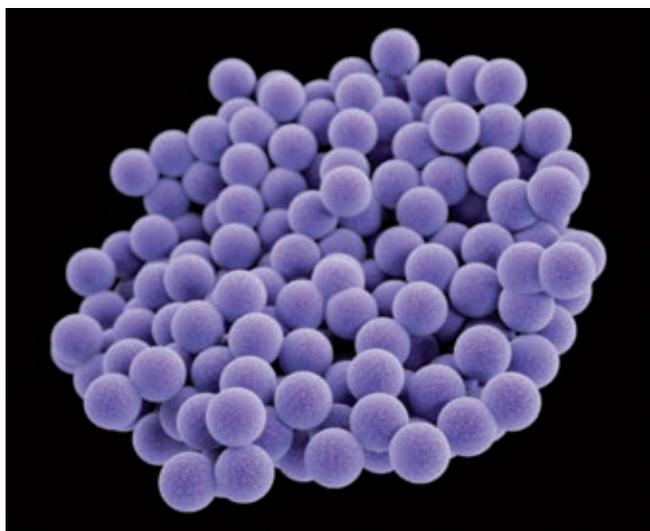
Фаркварсон (2012) отмечает, что после ратификации стандарта DIS и при наличии пробела в колонке ПДК частиц размером 5 мкм для чистых помещений класса 5 ISO становится очевидным, что этот размер частиц, согласно ISO 14644-1, не может являться классификационным параметром. По его мнению, однако, это не исключает необходимости мониторинга этих частиц.

Для медико-биологической промышленности это изменение представляет собой уникальную дилемму обеспечения нормативных требований, приведенных в Приложении 1 EU GMP. Это становится еще более актуальным ввиду дублирования требований Приложения 1 EU GMP в пункте 4 Приложения 1 GMP Системы сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S) и в пункте 4.6.1 Приложения 6 GMP для производства стерильной фармацевтической продукции Всемирной организации здравоохранения (WHO GMP) и GMP Китая.

Известно, что в 2011 – 2012 г.г. эксперты работали над включением в стандарт положения, которое позволяло бы контролирующим органам фармацевтической промышленности устанавливать собственные методические принципы вне требований стандарта.

Несмотря на это, текст ISO/DIS 14644-1.2 содержит третье примечание, которое часто остается незамеченным, и многие ошибочно полагают, что мониторинг частиц размером >5 мкм больше не требуется. Примечание «f» Стандарта DIS гласит:

*«Для проведения классификации в диапазоне размеров частиц >5 мкм следует использовать дескриптор макрочастиц M».*



Кластер бактерии *Staphylococcus aureus* (размер >5 мкм)

Приведенные выше ссылки содержатся в Приложении С ISO/DIS 14644-1, озаглавленном “Counting and sizing of airborne macroparticles” («Статистическая обработка данных по концентрации аэрозольных макрочастиц»). Раздел С.1 ISO/DIS 14644-1.2 утверждает:

*«В некоторых случаях, как правило, в условиях действия требований конкретного технологического процесса могут устанавливаться альтернативные уровни чистоты воздуха на основе популяций частиц, размеры которых выходят за пределы соответствующей классификации».*

Стандарт ISO14644-1 относится к классификации чистых помещений. Вопреки некоторым утверждениям, Приложение С было усилено в редакции 1.2 Проекта Стандарта, опубликованного в 2014 году. Эта новая редакция ISO 14644-1.2 не исключает классификацию уровня чистоты в зависимости от количества частиц размером 5 мкм в условиях требований отдельных технологических процессов. Это, как правило, характерно для фармацевтической, биотехнологической промышленности, а также для биологических лабораторий.

Специалисты по контролю качества должны знать, почему они осуществляют мониторинг частиц определенных размеров. Это имеет первостепенное значение для медико-биологической промышленности, от качества продукции которой зависит безопасность людей, а, следовательно, репутация компании и бесперебойное функционирование бизнеса. Без сомнения, мониторинг чистых помещений имеет решающее значение и наибольшее влияние на контроль качества в медико-биологической промышленности.

Мониторинг частиц размером >5 мкм в биофармацевтической промышленности осуществляется по двум причинам. Прежде всего, чтобы на ранних стадиях предупредить о возникновении потенциальной проблемы. Конечно, в большинстве чистых помещений класса 5 ISO канал счетчика частиц размером >5 мкм регистрирует одну частицу или не регистрирует частиц вовсе.

Кроме того, жизнеспособные микроорганизмы размером менее 1 мкм, как правило, имеют тенденцию к образованию пар, цепей и кластеров. Общий размер этих колониеобразующих единиц зачастую превышает 5 мкм. Таким образом, лазерный счетчик аэрозольных частиц, образно говоря, выступает в роли «канарейки

в шахте», обеспечивая предупреждение о появлении потенциальной проблемы на ранних стадиях.

Это подтверждается пунктом 13 Приложения 1 EU GMP, который в очередной раз предоставляет наиболее оптимальный, основанный на здравом смысле, подход к мониторингу в медико-биологической промышленности: *«В зонах А [класс 4.8 ISO] и В [класса 5 ISO] мониторинг концентрации частиц размером >5 мкм имеет особое значение, поскольку он является важным диагностическим инструментом выявления проблемы на ранней стадии. Случайная регистрация частицы размером >5 мкм может оказаться ложным счетом, обусловленным шумом (фоном) счетчика, рассеянным светом, случайным стечением обстоятельств и т.п. Тем не менее, последовательные или регулярные регистрации низких уровней концентрации являются индикатором возможного загрязнения и должны быть исследованы».*

Это положение EU GMP находит подтверждение и в пункте С.2.1 Приложения С нового проекта Стандарта ISO/DIS 14644-1.2, который гласит: *«Для оценки рисков загрязнения частицами размером более 5 мкм необходимо применять пробоотборники и методы измерения, соответствующие конкретным характеристикам этих частиц».*

*Измерение концентрации аэрозольных частиц с распределением размеров в пределах от 5 мкм до 20 мкм может быть произведено в любом из двух состояний чистого помещения – оснащенном и эксплуатируемом».*

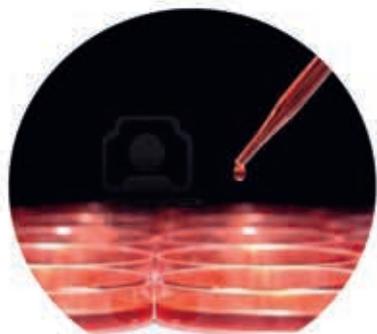
В тексте документа EU GMP приводится таблица концентрации частиц в чистых помещениях в «оснащенном» и «эксплуатируемом» состояниях (см. Таблицу 1), и приведенное выше положение свидетельствует, что проект Стандарта ISO / DIS 14644-1.2 согласуется с Приложением 1 EU GMP.

Кроме того, пункт С.2.2 Стандарта ISO/DIS 14644-1.2 содержит пример обработки данных измерения количества частиц, на примере 29-ти частиц размером >5,0 мкм, с применением счетчика частиц. Согласно действующему стандарту ISO 14644-1 это количество (29 частиц размером >5,0 мкм) является предельно допустимым значением для чистых помещений класса 5 ISO.

Таким образом, вопреки различным предположениям, частицы размером >5 мкм должны оставаться

**Таблица 1**  
EU GMP:2008, Приложение 1, № 4 и 5

| ES GMP   | ISO   | Максимально допустимое количество частиц в м <sup>3</sup> , равных или больших по размеру, чем приведенные в таблице EU GMP |         |                |               |
|----------|-------|---|---------|----------------|---------------|
|          |       | Состояние чистого помещения   |         |                |               |
|          |       | Оснащенное  |         | В эксплуатации |               |
| Тип зоны | Класс | 0,5 мкм   | 5,0 мкм | 0,5 мкм        | 5,0 мкм       |
| A        | 4,8   | 3 520   | 20      | 3 520          | 20            |
| B        | 5     | 3 520   | 29      | 352 000        | 2 900         |
| C        | 7     | 352 000   | 2 900   | 3 520 000      | 29 000        |
| D        | 8     | 3 520 000   | 29 000  | не определено  | не определено |



# Cleanroom Instruments

| авторизованный сервис-центр | калибровка и ремонт |  
| проектирование и валидация систем мониторинга |  
| обучение персонала |

- Счетчики аэрозолей
- Системы мониторинга чистых помещений по GMP
- Генераторы аэрозолей
- Визуализация воздушных потоков
- Контроль перепадов давления
- Счетчики частиц в жидкостях
- Контроль общего органического углерода
- Контроль молекулярных загрязнений
- ISO 14644-3

 **LIGHTHOUSE**  
WORLDWIDE SOLUTIONS



ООО НПЦ «Клинрум Инструментс»  
(499) 196-77-27, 196-75-94  
факс: (499) 196-77-27  
e-mail: [clri@clri.ru](mailto:clri@clri.ru)

<http://clri.ru>  
e-mail: [clri@clri.ru](mailto:clri@clri.ru)

важным элементом оценки рисков в медико-биологической промышленности.

Под мониторингом подразумевается не только контроль, но и управление процессом. Когда нам понятно, с какой целью мы проводим мониторинг, то становится ясно, что ПДК класса, приведенные в таблице, не определяют всех аспектов контроля и оценки рисков. ПДК для чистого помещения определенного класса являются важным показателем экологического контроля, однако ограничиваться только аттестацией объекта означает подвергать его невидимой опасности. В данном случае, опасности, которая напрямую связана с качеством продукции и безопасностью людей.

Независимо от того, какие изменения могут быть внесены в Стандарт ISO 14644-1, всё указывает на то, что вряд ли Приложение 1 Стандарта EU GMP ожидает та же участь. Целью внедрения Приложения 1 Стандарта EU GMP было предоставление лучших методических рекомендаций для медико-биологической промышленности и для компенсации недостатков стандарта ISO, который сосредоточен на общих требованиях для чистых помещений. Приложение С проекта Стандарта ISO/DIS 14644-1.2 не отрицает условия, выходящие за рамки Стандарта, поскольку это конкретно затрагивает те технологии, где частицы размером более 5 мкм (макрочастицы) играют важную роль.

Сертификация и мониторинг с применением канала счетчика частиц размером >5 мкм будут оставаться

важным элементом оценки рисков в медико-биологической промышленности. Этот тезис широко поддерживается всеми международными Стандартами GMP, особенно относящимися к производству стерильной продукции в фармацевтической и биотехнологической промышленности. С точки зрения управления рисками разумно ли отказаться от инструмента, который сигнализирует об изменениях состояния среды, свидетельствующих о возможной проблеме, которая, в свою очередь, может повлиять на качество или безопасность продукции? При использовании консервативной модели для оценки риска, основываясь на полученном опыте и знании микробиологических организмов, большинство придет к выводу, что отказываться от мониторинга частиц размером 5 мкм и более в медико-биологической промышленности просто неосмотрительно и не оправдано.

#### Ссылки

- ISO 14644-1: 1999.
- ISO 14644-2: 1999.
- ISO/DIS 14644-1.2:2014.
- ISO/DIS 14644-1.2:2014.
- EU GMP Annex 1, Nos. 4, 5 (page 3), No. 13 (page 4).
- Farquharson, Gordon J., "Revision of ISO 14644-1:1999 – A progress report and explanation of some of the key issues and principles," June 2012. ■



Инжиниринг чистых помещений, проектирование, производство, монтаж, сервис, валидации

- Чистые помещения
- Операционные залы
- Ламинарные защитные устройства
- Мебель для чистых помещений
- Полный пакет услуг по системе «ключ в руки»



Klimaoprema d.d.

Gradna 78A, CRO-10430 Samobor, Croatia / Hrvatska  
T. +385 (0)1 33 62 513 | F. +385 (0)1 33 62 905  
info@klimaoprema.hr | [www.klimaoprema.hr](http://www.klimaoprema.hr)