

ВЫБОР ПОРТАТИВНЫХ АВТОМАТИЧЕСКИХ ПРИБОРОВ ДЛЯ ОТБОРА ПРОБ ВОЗДУХА СОГЛАСНО ТРЕБОВАНИЯМ GMP

Джейсон Келли
Перевод М. Шахова

Статья опубликована в журнале «CleanroomTechnology», март 2017
(www.cleanroomtechnology.com)

Выбор правильного прибора для автоматического отбора проб воздуха не всегда так прост, как может показаться. Директор по системам компании Lighthouse Worldwide Solutions (США) Джейсон Келли объясняет почему

В январе 2017 года обновлены рекомендации PIC/S Annex1, однако, в разделе мониторинга чистых помещений и устройств подачи чистого воздуха (Clean Room and Clean Air Device Monitoring) рекомендуемые параметры для микробиологического мониторинга чистых зон во время работы остались прежними с 2003 года. По-прежнему требуется отбирать пробу объемом 1 кубический метр с применением прибора для активного пробоотбора (см. таблицу 1).

Несмотря на то, что эти требования остаются неизменными с точки зрения GMP, начиная с 2003 года, все еще немало компаний получают замечания FDA из-за отсутствия микробиологического мониторинга с применением приборов для отбора проб воздуха (микробиологических пробоотборников). Это настораживает, так как результаты микробиологического мониторинга – количество колониеобразующих единиц (КОЕ) – являются свидетельством качества продукции, и определяют решение о выпуске или отбраковке продукции.

Пример предупреждающего письма FDA

(2016 год)

«Отбор проб воздуха и контроль поверхностей не соответствует требованиям, основываясь на следующем:

1. При проведении сертификации контролируемых зон не был проведен контроль жизнеспособных частиц в тамбуре, раздевалке, шлюзе и ламинарном шкафу».

Пример предупреждающего письма FDA

(2014 год)

«Зона асептического производства не удовлетворяет требованиям к системе мониторинга параметров среды. В частности, процедуры, используемые для мониторинга ламинарных шкафов класса ИСО 5, не подходят для обеспечения надлежащего качества воздуха. Например:

А. В процессе производства не проводится ежедневный контроль жизнеспособных частиц...»

Есть еще немало таких объединенных общей темой писем. Учитывая это, данная статья направлена на разъяснение принципов активного отбора проб воздуха, чтобы помочь лицам, принимающим решения, в выборе среди многочисленных типов и моделей на текущем рынке.

Что такое технология импакции при отборе проб воздуха?

Импакторные пробоотборники конструируются таким образом, чтобы создавать резкий изгиб для

Таблица 1

Рекомендуемые предельные значения для микробиологических загрязнений PIC/S Annex1^(a)

Класс	Устройство для отбора проб КОЕ/м ³	Пластины для осаждения Ø 90 мм КОЕ/4ч ^(b)	Контактные пластины Ø 55 мм КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев перчатки КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Примечание: (a) приведены средние значения; (b) индивидуальные пластины могут выдерживаться менее 4 часов

потока воздуха [1]. В процессе отбора пробы частицы определенных размеров имеют столь высокую инерцию, что не могут следовать за потоком и соударяются с поверхностью накопительной пластины (чашки Петри), которая в дальнейшем инкубируется и анализируется.

Важно понимать, что не все пробоотборники имеют одинаковые физические возможности по импакционному захвату частиц. Большинство читателей уже знает, что счетчики частиц, широко применяемые для мониторинга, имеют определенную чувствительность, т.е. наименьший размер частиц, которые они могут физически определить.

То же самое справедливо и для микробиологических пробоотборников, имеющих ограничение по размеру частиц, соударяющихся с улавливающей средой. Для пробоотборников чувствительность определяется многими физическими факторами, которые будут рассмотрены в данной статье, однако сначала необходимо познакомиться поближе со стандартом ИСО 14698.

Почему стандарт ИСО 14698 так важен?

Стандарт ИСО 14698 часть 1: “Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды – Контроль биоагрязнений – Часть 1: Общие принципы и методы” был опубликован впервые в 2003 году. Одной из важных частей этого стандарта является выбор подходящего устройства для отбора проб, рассматриваемый в приложении А. В январе 2013 года путем голосования было решено, что этот стандарт, включая часть 2, нуждается в дальнейшем пересмотре. Это явное свидетельство важности данного стандарта в качестве руководства и его важность для GMP.

Основные обсуждаемые изменения стандарта ИСО 14698 включают такие темы как:

- Новая классификация по концентрации жизнеспособных частиц, отдельная для чистоты воздуха и чистоты поверхности.
- Руководство по оценке чистых помещений при их первом пуске или после модификации в отношении

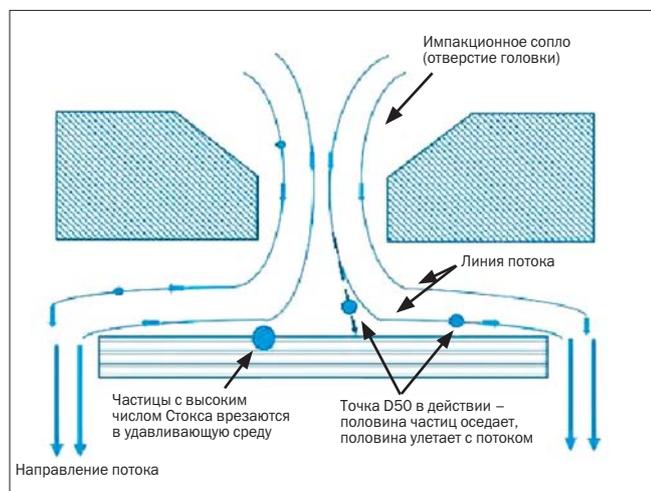


Рис. 1. Линии потока и траектории частиц в импакторной головке и около улавливающей пластины

биоагрязнений, как это делается в настоящее время для аэрозольных частиц.

- Руководство по мониторингу жизнеспособных частиц.
- Рекомендации по обработке данных.

Ввиду обсуждения столь существенных изменений разнообразие устройств для отбора проб быстро растет, поэтому так важно принять обоснованное решение при выборе соответствующей модели пробоотборника – то, на что указывает приложение А стандарта ИСО 14698 еще с 2003 года.

Энергичный продавец может намекнуть, что более быстрый отбор пробы – это самый лучший вариант, ведь это экономит время. Однако ключевой вопрос, который следует задать и проверить – подходит ли данная модель для моего процесса?

Две основные характеристики пробоотборника оказывают влияние на его способность захватывать частицы и способствовать инкубированию частиц, осевших на чашку Петри.

Физическая эффективность [2] – способность прибора улавливать частицы разных размеров. Эта эффективность одинакова, независимо от того, является ли частица микроорганизмом, переносит микроорганизм, или она нежизнеспособна. Физическая эффективность зависит от множества факторов, в том числе геометрии импакторной головки, внутренней конструкции пробоотборника, включая толщину слоя улавливающей среды. Даже условия внешней среды могут влиять на физическую эффективность.

Биологическая эффективность [2] – эффективность улавливания переносящих микроорганизмы частиц. Биологическая эффективность ниже физической по целому ряду причин, в частности, из-за выживаемости микроорганизмов в процессе отбора пробы и способности улавливающей среды поддерживать их рост.

Согласно ИСО 14698-1 2003 (приложение А.3.2) при выборе устройства для отбора проб следует учесть целый ряд факторов. Скорость отбора пробы, продолжительность отбора пробы и тип прибора могут в значительной степени влиять на жизнеспособность отбираемых микроорганизмов. Из-за большого разнообразия доступных приборов, при выборе для определенного применения следует учитывать как минимум следующее [2]:

- Вид и размер улавливаемых жизнеспособных частиц
- Чувствительность жизнеспособных частиц к процедуре отбора проб
- Ожидаемая концентрация жизнеспособных частиц
- Возможность обнаруживать высокие или низкие уровни биоагрязнений
- Подходящая культурная среда
- Время дня и продолжительность отбора пробы
- Внешние условия среды, в которой проводится отбор проб
- Нарушение однонаправленного потока устройством для отбора проб

Одним из фундаментальных критериев выбора является чувствительность (иногда для микробиологических пробоотборников для этой характеристики используется термин «разрешение» – resolution) микробиологического пробоотборника, которое может быть приравнено к так называемой точке отсечения d50.

Счетчик аэрозольных частиц для фармацевтической промышленности должен, как минимум, подсчитывать частицы размерами 0,5 мкм и 5,0 мкм. Поэтому, какая бы модель ни была выбрана, счетчик должен удовлетворять данным требованиям. Способность подсчитывать частицы требуемого размера становится критическим фактором, в частности если учесть, что диаметр одиночной бактерии может быть порядка 0,3 мкм.

Поэтому очень важно выбрать пробоотборник с подходящим значением d50 и способностью улавливать частицы наименьшего физически возможного размера, чтобы обеспечить уверенность в получаемых результатах и качестве выпускаемой продукции.

Параметр d50 определяется исходя из того, что частицы размером более чем определенный аэродинамический диаметр попадают на улавливающую пластину (обычно используются чашки Петри диаметром 90 мм), а размером меньше этого – проходят через пробоотборник «насквозь». На рис. 1 показаны траектории воздушных потоков и частиц разных размеров, попадающих через импактор (пробоотборную головку) внутрь прибора.

В гидродинамике и технологии импакционных устройств для отбора проб воздуха эффективность улавливания определяется числом Стокса [1] – безразмерным критерием, характеризующим частицы, взвешенные в потоке жидкости или газа. Число Стокса позволяет предсказать поведение частиц, когда жидкость будет огибать препятствие. Если $Stk \gg 1$, то частицы будут двигаться прямо, наталкиваясь на препятствие, а если $Stk \ll 1$, то частицы будут огибать его вместе с жидкостью. Число Стокса может быть найдено по формуле:

$$Stk = \frac{t_0 u_0}{l_0}, \text{ где}$$

t_0 – время релаксации частицы (временная константа экспоненциального затухания скорости частицы из-за сопротивления среды).

u_0 – скорость течения среды вдали от препятствия.

l_0 – характерный размер препятствия, обычно его диаметр (рис. 2).

Можно принять, что большинство правильно сконструированных импакторов идеальны, и кривые их эффективность характеризуются одним числом Stk_{50} , т.е. числом Стокса, которое дает 50% эффективность улавливания [1]. Stk_{50} – это точка идеальной кривой отсечения, наилучшим образом описывающей реальную кривую отсечения. Частицы с низким числом Стокса следуют вместе с потоком среды, тогда как на частицы с большим числом Стокса действует инерция, так, что они продолжают следовать вдоль начальной траектории.

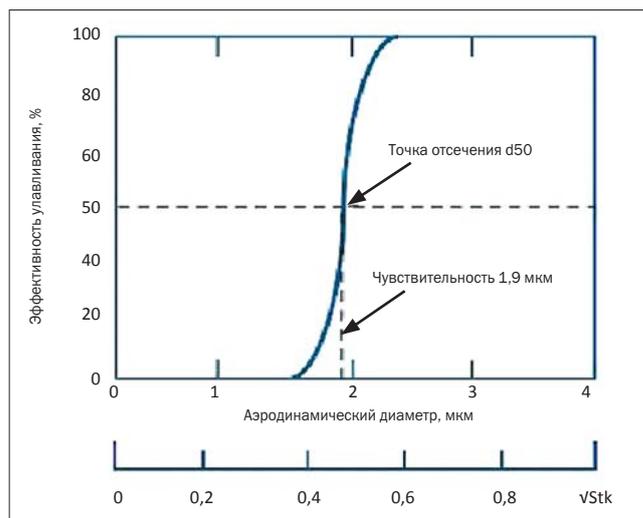


Рис. 2. Кривая эффективности Stk_{50} , число Стокса, соответствующее 50% эффективности улавливания

Отсекаемый размер частиц d50 – это такой размер, при котором 50% частиц улавливается, а 50% частиц проходит через прибор. Таким образом, d50 можно рассматривать как разрешение (чувствительность) микробиологического пробоотборника – наименьший размер частиц, которые могут физически улавливаться устройством.

Читатели, хорошо знакомые с физикой, догадаются, что здесь вступает в дело число Рейнольдса. Число Рейнольдса – это соотношение между силами инерции и силами вязкости, возникающими за счет внутреннего движения из-за разных скоростей жидкости в потоке. Физическое устройство и скорость прокачки устройства для отбора проб оказывает большое влияние на число Рейнольдса. Для импакционных пробоотборников лучше всего подходят конструкции с числом Рейнольдса 500 и 3000 [1] (данная область физики также подходит к описанию изокINETического отбора проб при измерении аэрозольных частиц).

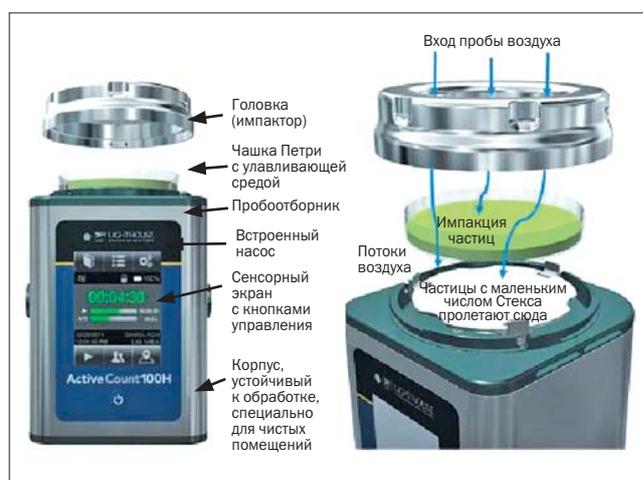


Рис. 3. Портативный микробиологический пробоотборник и распределение воздушных потоков между головкой и улавливающей пластиной

Как уже упоминалось выше, микробиологические пробоотборники могут иметь различные значения d50, некоторые даже столь высокие как 10 мкм, т.е. частицы размерами менее 10 мкм уже не попадают на улавливающую среду. Попробуйте объяснить это инспектору, хорошо знающему стандарт ИСО 14698, и сопоставить с размером бактерий.

Говоря простыми словами, пробоотборная головка должна обеспечивать эффективный захват частиц и обеспечивать ламинарное течение потока воздуха между отверстиями, через которые идет забор пробы, и улавливающей средой, с которой соударяются частицы. Относительно мелкие частицы уносятся потоком, а более крупные продолжают двигаться по собственной траектории за счет инерции. Точка d50 соответствует такому размеру мелких частиц, когда 50% таких частиц будут соударяться с улавливающей средой, другими словами, это именно разрешение (чувствительность) импактора, так как другие 50% частиц будут уноситься вместе с потоком, и не достигнут улавливающей среды.

То же самое справедливо для удаленных пробоотборников, используемых в автоматических системах для непрерывного мониторинга, имеющих внешний источник вакуума, контролируемый массовыми расходомерами. Рис. 4 подробно иллюстрирует метод импакции и эффективность удаленного пробоотборника.

Как видно из таблицы 1, для помещений класса 5 ИСО установлены весьма жесткие ограничения, фактически означающие 0 КОЕ для пробы в 1000 л воздуха. Поэтому такое важное значение имеет тщательный выбор устройства для отбора проб.

В стандарте ИСО 14698 часть 1 (приложение А, часть А.3.4.2) рекомендуется применять приборы со скоростью, достаточно высокой для улавливания частиц размером около 1 мкм, и в то же время достаточно низкой, чтобы обеспечивать выживаемость улавливаемых микроорганизмов, при этом на выходе из устройства воздух должен фильтроваться.

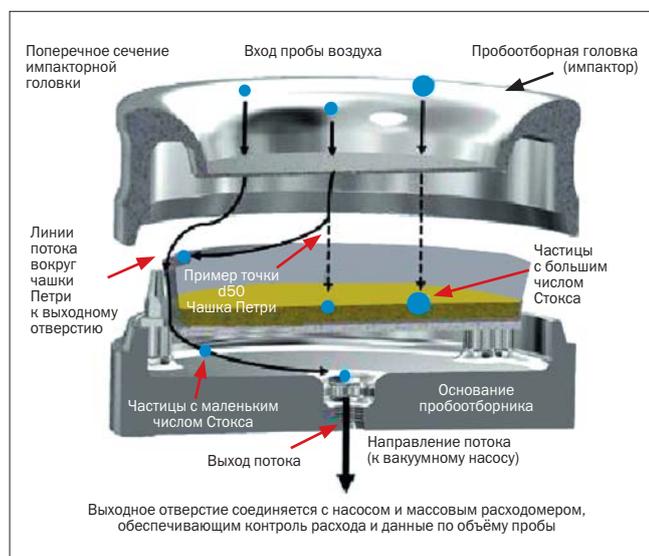


Рис. 4. Внутреннее устройство удаленного пробоотборника и распределение воздушных потоков

Следуя указаниям текущей редакции GMP и ИСО 14644-1, рекомендуемые ниже критерии можно использовать как руководство по выбору портативного микробиологического пробоотборника или автоматической системы отбора проб воздуха, не забывая о том, что более высокие скорости прокачки не означают лучшей эффективности, ключевым является параметр d50. Кроме того, для стерильных производств одним из критериев для устройства активного отбора проб является возможность непрерывного мониторинга. Наконец, при высоких скоростях отбора пробы улавливающая среда может высыхать быстрее, что требует более частой замены чашек Петри.

Критерии выбора устройства для отбора проб

- Физический размер – маленькая опорная поверхность.
- Материал корпуса/пробоотборной головки – предпочтительно нержавеющая сталь.
- Держатель для чашки Петри – удобный регулируемый механизм, так как размер чашки может варьироваться в размерах от ± 1 до ± 3 мм.
- Выход пробы через HEPA-фильтр – для улавливания жизнеспособных частиц, не попавших на чашку Петри.
- Сенсорный экран – меньше контакт, снижается потенциальная генерация частиц.
- Работа от батареи, для большей автономности портативных моделей.
- Возможность удаленного отбора проб – большая гибкость в использовании.
- Возможность измерения для сжатых газов для проверки соответствия требованиям ИСО 8573.
- Возможность местной калибровки поставщиком.
- Возможность термической обработки деталей.
- Улавливание частиц вплоть до 1 мкм, согласно требованиям ИСО 14698.
- Валидация эффективности улавливания третьей стороной.

Источники

1. William C. Hinds. Aerosol Technology – Properties, Behaviour and Measurement of Airborne Particles, 2nd Edn. (1999), John Wiley & Sons.
2. ISO 14698-1 Cleanrooms and associated controlled environments – Bio-contamination control – Part 1 General Principles and Methods, Annex B Guidance on validating air samplers, 1st Edn. 2003-09-01.
3. PICS GMP Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products – Annexes PE 009-13 (Annexes) 1 Jan 2017 – Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products.
4. S. K. Metha, S.K. Mishra and D. L. Pierson, (1996) Appl. Environ. Microbiol., (May) 62 (5) 1835-1838.
5. <http://Mww.zefon.com/analytical/download/cutsizes.pdf>.
6. M. Yao and G. Mainelis, (2006) Aerosol Science and Technology, 40 595-606.
7. W. Whyte. C. Green and A. Albisu, (2007) J. of Aerosol Science, 38 (1) 97-110.
8. FDA published 483 Warning letters. ■