

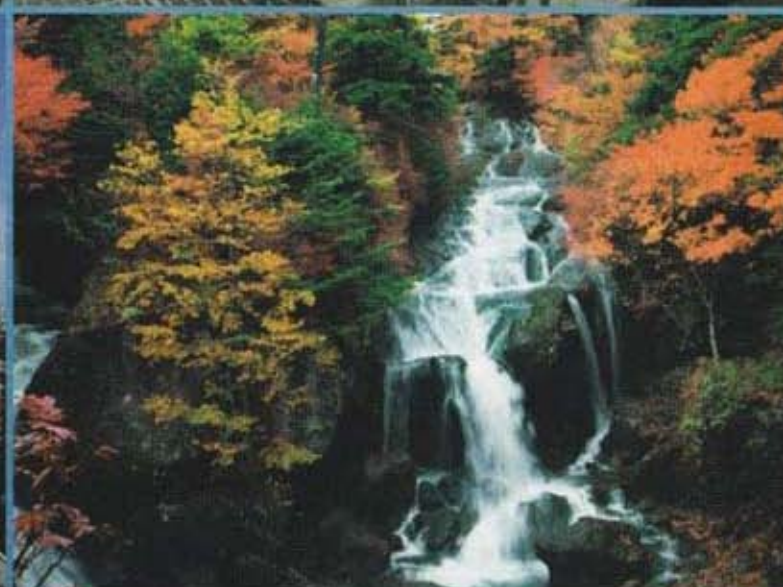
ISSN 0869-5318

АСИНКОМ

# ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 1/2010

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений



ISCC2010

Международный симпозиум по контролю загрязнений

5 – 9 октября 2010 г., Токио, Япония

[www.soc.nii.ac.jp/jaca/iscc2010](http://www.soc.nii.ac.jp/jaca/iscc2010)

TECHNOLOGY OF CLEANLINESS  
The magazine of the Association of Engineers  
for Microcontamination Control  
(ASENMCO)

# САЛОН «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ» LOUNGE 2010

г. Карлсруэ, Германия, 16–18 марта 2010 г.



Салон «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ» REINRAUM LOUNGE действует с 2006 г. Это новая форма организации выставок и конференций, максимально способствующая общению специалистов, производителей и заказчиков чистых помещений. В марте 2009 г. в Салоне «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ» REINRAUM LOUNGE участвовало более 4 тыс. человек. Ожидается, что в 2010 г. будут представлены около 150 фирм.

Состоится конференция по чистым помещениям. Одновременно будут работать салоны: GMP (GMP LOUNGE), ФАРМТЕХ (PHARMTECH LOUNGE), ОБОРУДОВАНИЕ (FACILITY LOUNGE) и др.

*АСИНКОМ участвует в Салоне «Чистые помещения» REINRAUM LOUNGE 2010.*

*Заявки на участие в коллективной поездке принимаются до 25 января 2010 г.*

*Тел./факс: (495) 777-72-31, тел. (495) 459-06-74*

*E-mail: [asincom@mail.cnt.ru](mailto:asincom@mail.cnt.ru), [www.asincom.info](http://www.asincom.info),*

*[www.new-lounges.de](http://www.new-lounges.de)*





## ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

### Проектирование и строительство:

- Проектирование промышленных производств в соответствии с требованиями GMP и ISO
- Проектирование чистых помещений для медицинских учреждений (операционные блоки, палаты интенсивной терапии, родильные залы)
- Строительство чистых помещений "под ключ"
- Подбор и шеф-монтаж технологического оборудования в соответствии с заданием заказчика



### Производство оборудования для чистых помещений:

- Ламинарные боксы
- Вытяжные шкафы
- Потолочные фильтроблоки

**САМПО**

194156, Санкт-Петербург,  
пр. Пархоменко, д.8  
тел./факс: (812) 550-41-41, 550-41-71  
[www.sampo.componet.ru](http://www.sampo.componet.ru)  
e-mail: [sampocom@mail.wplus.net](mailto:sampocom@mail.wplus.net)





105094, Москва, Семеновский вал, д. 6/1  
Тел.: (495) 956-66-74, 956-33-34, факс: 956-15-72  
E-mail: gem@geagkm.ru или info@geagkm.ru

**WWW.geagkm.ru**

Система комплексного решения чистых помещений

GEA международный концерн является лидером в области комплексного обеспечения специальных требований, предъявляемых к чистым помещениям (в том числе - требований МЗ РФ). На группе заводов GEA производится вся линейка элементов для оборудования чистых помещений

### Система кондиционирования воздуха

- центральный кондиционер медицинского исполнения типа AT-plus (17 типоразмеров от 1500 до 200000 м<sup>3</sup>/час) панельно-каркасного типа со всеми необходимыми аксессуарами изготавливается всегда под заказ
- чиллер или компрессорно-конденсаторный агрегат для производства холода
- система автоматики

### Система трехступенчатой фильтрации

- первые две ступени - карманные фильтры типа MULTISAC (EU3-EU9) встроены в кондиционирующую установку
- третья ступень - HEPA/ULPA фильтры встроены непосредственно в потолок чистого помещения GEA с помощью воздухо-распределителей CGF

### Ограждающие конструкции чистых помещений

Номенклатура ограждающих конструкций GEA отвечает перечисленным требованиям и имеет широкий спектр:

- стеновые самонесущие сэндвич-панели из пенополиуретана или минеральной ваты (в зависимости от требуемой степени огнестойкости)
- двери (распашные, раздвижные, застекленные, с автоматическим открыванием и т.д.)
- окна (стекольные панели)
- потолки (легкие, кассетные, панельные), в том числе позволяющие организовать «ламинарное поле» в зоне технологического процесса
- передаточные материальные шлюзы-боксы (активные и пассивные)
- светильники для чистых помещений PURO-GEA

Решение каждого проекта осуществляется комплексно по индивидуальному проекту, тем самым минимизируя затраты Заказчика, исключая ненужную «избыточность» и снижая общую цену проекта.



На всё оборудование GEA есть гигиенические заключения МЗ РФ и сертификаты ГОСТ.

№ 47 с начала издания  
в 1992 г.

Рег. № 1434 от 19.12.91  
в Министерстве печати и  
массовой информации РФ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Главный редактор**  
**А.Е. Федотов**

**Герт И.А.**

**Иванюк Т.И.**

**Найденов А.Я.**

**Найденов Э.И.**

**Приходько А.Е.**

**Окунский Н.И.**

**Строгов С.Е.**

**Адрес АСИНКОМ:**

127299 Россия,  
г. Москва,  
ул. Клары Цеткин, 4

Тел./факс: (495) 787-03-12,  
(495) 777-72-31

E-mail: asincom@mail.cnt.ru

www.asincom.info

www.asincom-group.ru

© Общероссийская  
общественная организация  
«Ассоциация инженеров  
по контролю микрозагрязнений» (АСИНКОМ)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия и организации,  
находящиеся на информационном  
обслуживании АСИНКОМ  
и оказывающие спонсорскую  
поддержку ..... 2

Приглашение на информационное  
обслуживание 2010 ..... 3

### ЧИСТЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**А.Е. Федотов, Е.В.Пыхтин**  
Предложения по развитию  
научекомких производств и услуг ..... 4

**М. Хессе**  
Чистые помещения: основные  
понятия ..... 10

### СТАНДАРТЫ

Национальные стандарты РФ,  
подготовленные АСИНКОМ ..... 14

ГОСТ Р 52896-2007  
«Производство лекарственных  
средств. Оборудование  
технологическое для производства  
твердых лекарственных форм. Общие  
требования» ..... 16

### ПРАВИЛА GMP

**А.Е. Федотов**  
Аттестация процессов очистки  
оборудования ..... 21

**И.А. Герт**  
Мнение производителя ..... 32

### INSTRUMENTS

Companies that are on informative  
service of ASENMCО ..... 2

Invitation for informative  
service 2010 ..... 3

### CLEAN TECHNOLOGIES

**A.E. Fedotov , E.V. Pychtin**  
Proposals for development of  
scientific based manufactures and  
services ..... 4

**M. Hesse**  
Basic introduction to cleanrooms ... 10

### STANDARDS

Standards that were prepared by  
ASENMCO ..... 14

ГОСТ R 52896-2007  
«Manufacturing of medicinal  
products. Processing equipment for  
manufacturing of solid dosage forms.  
General requirements» ..... 16

### GMP RULES

**A.E. Fedotov**  
Cleaning validation ..... 21

**I.A. Gert**  
Manufacturer's opinion ..... 32

## Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «Аркотек»	129343 г. Москва, пр. Серебрякова, д. 14, стр. 6, этаж 3, офис 10, тел. (495) 626-22-81 www.arcotek.ru, info@arcotek.ru	Поставка и монтаж панелей «Треспа», дверей для операционных, рентгенкабинетов, палат и кабинетов «Theuma/Polynorm»
ООО «АРКОТОС»	196240 г. Санкт-Петербург, Предпортовый 6-й пр., д. 6, тел./факс: (812) 329-53-68, www.arktos.ru, e-mail: sales@arktos.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования.
ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова	143422 Московская обл., Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее, тел.: (495) 635-45-45, факс: 630-15-68, www.biomedm.ru, e-mail: biomedm@biomedm.ru	Производство иммунологической продукции
ФГУП «Вайсс Климатехник»	115114 г. Москва, ул. Летниковская д. 10, тел. (495) 787-20-43, факс 787-11-74, www.wkt.ru, www.wkt.com, e-mail: weiss@wkt.ru	Производство кондиционеров
ООО «Воздушные фильтры М»	105425 г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр. 2, тел./факс: (495) 789-82-20, office@filters.ru, www.filters.ru	Производство различных фильтров для вентиляции и кондиционирования
Представительство фирмы БЕА в Москве	105094 г. Москва, Семеновский вал, д. 6/1, тел.: (495) 956-66-74, 956-33-34, факс: 956-15-72, www.geagkm.ru, e-mail: gem@geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
ЗАО «Гедеон Рихтер РУС»	140342 Московская обл., Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40, тел. (495) 788-86-30, www.rg-rus.ru, e-mail: moscow@rg-rus.ru	Производство лекарственных средств
ФГУП «ГНЦ РФ – ФЭИ»	249033 г. Обнинск Калужской обл., пл. Бондаренко, 1, тел.: (48439) 9-89-61, 9-80-43, 9-88-19, факс: (48439) 6-82-25, 5-84-77, www.ippe.ru, e-mail: var@ippe.ru	Многопрофильная научная организация, ведущая комплексные исследования физико-технических проблем ядерной энергетики
ОАО «Дальхимфарм»	680001 г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, тел. 53-91-87, www.dhf.khv.ru, e-mail: asup@dalhimfr.khv.ru	Производство лекарственных средств
ООО «Диамед»	123182 г. Москва, ул. Живописная, 46, тел./факс: (499) 193-11-75, 190-95-05, 190-58-32, www.diamed-kits.ru, e-mail: diamed-tt@umail.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
ООО «Инвар-проект»	127299 г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, тел./факс: (499) 156-28-98, (495) 7797-72-31, www.invar-project.ru, e-mail: invar@mail.cnt.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Монтаж и аттестация
ЗАО «ИНПЦ ПЕПТОГЕН»	123182 г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 2, тел.: 8 (499) 196-48-61	Производство лекарственных средств
ОАО «Ирбитский химфармзавод»	623856, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, 172, тел./факс: (34355) 3-60-90, 3-60-57, 3-71-91, info@ihfz.ru, www.ihfz.ru	Производство ГЛС, галеновых препаратов и субстанций
ЗАО ЗЭМ РКК «Энергия»	141070 Московская обл., г. Королев, ул. Ленина, д. 4а, тел./факс: (495) 513-75-22, 513-84-14, факс: 513-85-30, www.energia.ru, e-mail: mail@rscse.ru	Ракетно-космическая корпорация
ФГУП Курская биофабрика «БИОК»	305004 г. Курск, ул. С. Разина, 5, тел.: (4712) 22-43-84, факс: 56-11-96, www.biok.ru, e-mail: marketing@biok.ru	Производство лекарственных средств
ЗАО «Ламинарные системы» Лаборатория технологической одежды	456320 Челябинская обл., г. Миасс, а/я 442, тел.: (3513) 54-47-44, 54-47-55, www.lamsys.ru, e-mail: laminar2000@mail.ru	Производство и разработка оборудования и одежды для чистых помещений
ООО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313 Челябинская обл., г. Миасс, ул. Севастопольская, 1а, тел./факс: (3513) 24-25-46, 29-86-85, www.laminar.ru, e-mail: laminar@laminar.ru	Проектирование, производство, поставка, монтаж, валидация чистых помещений
Филиал «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ	450014 г. Уфа, Новороссийская ул., д. 105, тел. +7 (347) 229-92-05, +7 (347) 229-92-01, www.ufa-immun.ru, e-mail: microgen@immun.ufanet.ru	Производство вакцин
ОАО «Мосэлектронпроект»	127299 г. Москва, ул. Космонавта Волкова, 12, тел. (495) 150-52-97, www.moser.ru, e-mail: info@moser.ru	Проектирование предприятий радиоэлектронной промышленности
ЗАО «НИК-ФАРМ»	Московская обл., г. Дзержинский, ул. Академика Жукова, д. 42, тел./факс: (495) 551-76-56, www.xumuk.ru	Производство фармацевтических препаратов и материалов
ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111116 г. Москва, Энергетический проезд, 6, тел.: (495) 362-74-75, 362-78-25, факс: 234-19-77, www.mediana-filter.ru, e-mail: info@mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
ООО НПП «Технофильтр»	г. Владимир, ул. Большая Нижегородская, д. 77, тел.: (4922) 23-48-47, 42-00-73, www.technofilter.ru, e-mail: technofilter@mail.ru	Изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов
ООО «НПП Фолтер»	127238 г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2, тел.: (495) 482-42-45, факс: 482-27-01, www.folter.ru, e-mail: folter@folter.ru	Производство воздушных фильтров
ООО «САМПО»	194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8, тел./факс: (812) 550-41-41, www.sampoclear.ru, e-mail: sampocom@mail.wplus.net	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
ОАО «Синтез»	640008 г. Курган, пр. Конституции, д. 7, тел.: (3522) 48-12-46, 44-41-38, факс: (3522) 48-16-08, 48-12-85, www.kurgansintez.ru, e-mail: real@kurgansintez.ru	Производство активных фармацевтических субстанций, готовых лекарственных средств и медицинских изделий из пластмассы
ООО «Фавеа Инжиниринг Рус»	141018 Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, корп. 4, кв. 125, тел.: (495) 582-72-99, www.favea.ru, e-mail: tpfavea@rol.ru	Проектирование предприятий медицинской промышленности
ЗАО Фармацевтическое предприятие «Техномедсервис»	105318 г. Москва, ул. Мироновская, д. 33, тел.: (495) 739-50-52, факс: (495) 234-46-99, www.derinat.ru, e-mail: info@derinat.ru	Разработка, производство и реализация лекарственных средств нового поколения на основе ДНК
ООО «ФармБиоЛайн»	119121 г. Москва, 4-й Ростовский переулок, д. 1/2, тел.: (495) 937-43-05, 937-91-42, факс: 248-14-72, www.farmbioline.fi, e-mail: farmbioline@mail.ru	Поставка стерилизаторов, дистилляторов и другого оборудования
ЗАО «Фармпроект»	192236 г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, а/я 135, тел.: (812) 331-93-10, www.farmproekt.ru, e-mail: sales@farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»	150030 г. Ярославль, ул. 1-я Путевая, д. 5, тел./факс: (4852) 44-18-50, www.yarff.ru, e-mail: farmfab@yarosavl.ru	Производство лекарственных средств

## Приглашение на информационное обслуживание 2010

*Уважаемые коллеги!*

Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) активно работает в области техники чистых помещений и Правил GMP с 1991 г.

Мы обучаем специалистов на семинарах, проводимых в Москве, других регионах и за рубежом, проводим научно-практические конференции (в т.ч. международные) и занимаемся издательской деятельностью (журнал «Технология чистоты», книга «Чистые помещения» и др.).

### **В 2010 г. АСИНКОМ намеряет сделать следующее:**

- подготовить к принятию комплекс стандартов в соответствии с Планом национальной стандартизации на 2010 г.;
- провести XX международную конференцию АСИНКОМ;
- издать 4 журнала «Технология чистоты»;
- провести не менее 4 семинаров в Москве, регионах и за рубежом;
- принять участие в работе Международного комитета ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» и его рабочих группах, в работе ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» Ростехрегулирования и ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств» Ростехрегулирования;
  - продолжить работу в Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений – ICCCS;
  - выступить с докладами на международных конференциях (Cleanroom Europe, R<sup>3</sup>-Nordic и др.).

Эта работа выполняется без помощи государства, за счет собственной деятельности и поддержки предприятий, находящихся на информационном обслуживании АСИНКОМ.

Прошу Вас рассмотреть возможность оплаты информационного обслуживания Вашего предприятия в 2010 г. (9600 руб.), включающее в себя обеспечение следующей технической литературой:

- ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (Правила GMP) 1 экз.
- ГОСТ Р ИСО 15378-2009 «Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ИСО 9000:2000 с учетом правил GMP» 1 экз.
- ГОСТ Р ЕН 12296-2009 «Биотехнология. Оборудование. Руководство по методам контроля эффективности очистки» 1 экз.
- ГОСТ Р ЕН 12469 «Биотехнология. Технические требования к микробиологически безопасным боксам» (проект) 1 экз.
- ГОСТ Р ИСО 13408-3 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 3. Лиофилизация» (проект) 1 экз.
- ГОСТ Р ЕН 1822-1 «Высокоэффективные фильтры очистки воздуха (HEPA и ULPA). Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка» 1 экз.
- Журнал «Технология чистоты» за 2010 г. 4 экз.

Предприятиям, находящимся на информационном обслуживании, предоставляются скидки на участия в семинарах и конференциях АСИНКОМ и размещение рекламы в журнале «Технология чистоты».

По Вашей заявке мы предоставляем счет (договор) для оплаты.

Перечень предприятий, находящихся на информационном обслуживании АСИНКОМ, мы публикуем в журнале «Технология чистоты» и на сайте [www.asincom.info](http://www.asincom.info)

## Предложения по развитию наукоемких производств и услуг

*А.Е. Федотов, д-р техн. наук, генеральный директор ООО «Инвар-проект», президент АСИНКОМ  
Е.В. Пыхтин, канд. мед. наук, зав. операционным блоком Покровской больницы, Санкт-Петербург*

*Россия давно превратилась в сырьевой придаток запада и Китая и практически ничего не производит на современном уровне. Это не только стыдно, но и губительно. При таком курсе российская цивилизация со своей научной, технической и культурной историей может попросту исчезнуть.*

*Мы это понимали всегда и пытались поправить положение в меру своих сил. Еще в 1991 г. при создании АСИНКОМ в качестве основной задачи было поставлено введение в стране передовых международных стандартов (в своей области).*

*Многое в этом направлении сделано. Но одних стандартов мало. Нужны практические шаги по реструктуризации экономики. Основной упор в них должен быть сделан на освоение современных технологий. В конце лета 2008 г. мы обратились в Правительство Москвы с конкретными предложениями, представляющими интерес и для других регионов, и для страны в целом*

### 1. Исходная установка

Условием **независимости экономики** от сырьевой конъюнктуры являются развитие **производства товаров и центров оказания услуг**.

Стоимость недвижимости и рабочей силы в Москве высока по сравнению с другими регионами и странами Азии. Поэтому для обеспечения **конкурентоспособной себестоимости** товаров и услуг съём продукции с 1 кв. м площади и объём продукции в ценовом выражении на 1 чел. в Москве должны быть существенно выше чем в других регионах. Это достигается за счет:

- создания высокотехнологичных производств на основе наукоемких технологий;
- оказания высококвалифицированных услуг для России и зарубежных стран;
- использования роботизированных и «безлюдных» технологий;
- достаточно больших объемов производства и услуг;

– соответствия товаров и услуг мировому уровню за счет прямого введения нормативных документов Европы и США.

Это также даст возможность использовать научно-технический потенциал Москвы.

Производство должно быть также по возможности безотходным и работающим по замкнутому циклу.

Решить поставленную задачу можно за счет **прорыва вперед** по нескольким ключевым направлениям.

Чтобы продукция была конкурентоспособной, в том числе для экспорта, она должна выпускаться **по мировым стандартам, сразу на уровне передовых достижений, превосходя среднемировой уровень**. Условием является введение передовой нормативной базы.

### 2. Чистые технологии

В качестве одного из таких направлений является целевое развитие производств и услуг

на основе **чистых технологий и чистых помещений**, в которых нормируется предельно допустимая концентрация загрязнений в воздухе (частиц и при необходимости микроорганизмов).

Использование чистых помещений является обязательным условием для современных производств лекарственных средств, в электронной, космической, биотехнологической, пищевой и других отраслях промышленности, а также в больницах.

К настоящему времени в мире в чистых помещениях работает более 2 млн. чел., в том числе в США – более 500 тыс. чел. В России эта цифра вряд ли превышает 1 тыс. чел., причем многие чистые помещения у нас являются таковыми лишь по названию.

Экономическим показателем эффективности и технологичности производства является объём выпускаемой продукции на 1 чел. в год. Мировой объём выпуска продукции в чистых помещениях превышает 1 триллион долл. США



в год. Учитывая, что в мире в чистых помещениях работает 2 млн. чел., объем выпуска на 1 чел. в год приблизительно составляет 0,5 млн. долл. США. В действительности эффективность производств меньше, поскольку значительная часть персонала предприятий не работает в чистых помещениях. В этом плане есть экономический смысл увеличивать долю работающих в чистых помещениях малых предприятий за счет их территориального объединения и создания общей инфраструктуры (например, в виде технопарков).

Численность населения в США составляет 300 млн. чел. Из них 500 тыс. чел. работает в чистых помещениях, что составляет 0,17 % населения. Это высокий показатель технологичности. В Москве живет 10 млн. чел. Для достижения уровня США в чистых помещениях должно работать 15–20 тыс. чел., при этом объем выпуска продукции составит около 10 млрд. долл. США.

Таким образом, по сравнению с другими видами производств, производства с использованием чистых помещений обладают высокой эффективностью.

### 3. Возможные направления развития производств и центров услуг с чистыми помещениями

#### Направления «прорыва»:

- центры клеточных и тканевых технологий,
- производство современных электронных компонентов.

#### Традиционные направления:

- производство лекарственных средств в соответствии с требованиями GMP,
- производство медицинских изделий,

- производство пищевых продуктов.

### 4. Технологии клеток, тканей и создание искусственных органов

#### 4.1. Клеточные технологии – новая эпоха в развитии медицины

В мире бурно развиваются клеточная терапия и реконструктивная хирургия на основе технологий клеток и тканей. Это выводит здравоохранение на качественно новый уровень и открывает возможности избавления человека от ранее неизлечимых заболеваний.

Синтез тканей и органов человека не только выводит медицину на качественно иной уровень, но может подорвать основу криминального бизнеса, связанного с торговлей естественными человеческими органами.

Потребность в трансплантации клеток растет с каждым годом ввиду большого количества заболеваний, не поддающихся традиционным терапевтическим и хирургическим методам лечения.

Во многих направлениях медицины традиционные методы себя исчерпали. Дальнейшее движение вперед возможно только за счет революционного прорыва. Базу для такого прорыва дают клеточные технологии и биоинженерные подходы.

#### Примеры применения клеточных технологий.

##### Сердечно-сосудистая хирургия

Методы традиционной хирургии, трансплантации и протезирования себя исчерпали. Например, традиционные методы сердечно-сосудистой хирургии (операции по шунтированию, замене сосудов и пр.) дают эффект лишь для

50–70 % пациентов и в течение 3–5 лет.

Радикальным решением вопроса является применение тканеинженерных конструкций сосудов (трансплантатов). За рубежом ведутся клинические испытания тканеинженерных сосудистых трансплантатов для протезирования крупных сосудов. На повестке дня стоит разработка искусственных малых сосудов. Клеточные технологии все шире применяются при лечении инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности. В случае инфаркта миокарда и сердечной недостаточности основной целью клеточной терапии является оздоровление ткани и образование новых капилляров, питающих сердечную мышцу, что должно приводить к восстановлению ткани и повышению ее сократительной способности.

##### Неврология и нейрохирургия

Инвалидность из-за острого нарушения мозгового кровообращения наступает у 74 % больных, перенесших инсульт, причем за последние пять лет заболеваемость увеличилась на 18 %. Современные методы терапевтического и хирургического лечения этого массового заболевания не способны решить эту проблему из-за необратимых изменений в мозговой ткани. Клеточные технологии позволяют на ранних стадиях минимизировать очаг поражения, уменьшить поражение ткани и улучшить ее питание.

##### Склероз

Эффективных методов лечения этой болезни до сих пор не существует. В настоящее время в мире насчитывается более 2 млн. больных рассеянным склерозом, в том числе более 220 тыс. – в России. Все имеющиеся в арсенале методы лечения отличаются очень вы-

сокой стоимостью, необходимостью длительного (практически постоянного) применения и низкой эффективностью.

## *Травмы спинного и головного мозга*

Еще несколько десятилетий назад большинство пострадавших с тяжелыми повреждениями спинного мозга умирали в течение нескольких месяцев после травмы от различных осложнений. В настоящее время около 50 % больных со спинальной травмой живут более 25 лет, но большинство из них являются глубокими инвалидами.

Сегодня доказана возможность интеграции пересаженных стволовых нервных клеток в структуру спинного мозга больного, что создает условия для реабилитации поврежденного спинного мозга.

Аналогичная картина наблюдается и при лечении больных с травмами головного мозга.

## *Болезни суставов*

Клеточная терапия является также перспективным направлением в лечении больных с поражением суставов, в том числе с деформирующими поражениями тазобедренного и коленного сустава. Результатом является восстановление функции пораженного сустава, купирование или резкое снижение интенсивности болевого синдрома и восстановление суставных поверхностей.

## *Трофические язвы и длительно незаживающие раны*

Введение клеточных культур улучшает кровоток, снижает боль, повышает кожную температуру, приводит к эпителизации язв и ран и их заживлению.

## *Онкологические и гематологические заболевания*

В этих областях стволовые клетки используются для восстановления кроветворения у пациентов.

## *Синтез органов человека*

Есть сообщения о разработке технологии создания сосудов, ушной раковины, костных структур, а именно нижней челюсти, и др.

## *Косметология*

Клеточные культуры поддерживают кожу в оптимальном физиологическом состоянии, оздоравливают и омолаживают ее.

## *Омоложение организма*

Более того, они приводят к принудительному обновлению клеточного потенциала человека и постепенному обновлению тканей. Благодаря этому удлиняется функциональная активность человека и продолжительность его жизни, в том числе активной.

Аналогичная картина характерна и для других областей медицины.

## **4.2. Банки стволовых клеток**

В настоящее время наибольшее практическое применение нашли клеточные технологии на основе **трансплантации стволовых клеток**. Первая в мире трансплантация стволовых клеток человеку была произведена в 1988 г. С тех пор она прочно вошла в арсенал современных подходов к лечению целого ряда наследственных и приобретенных заболеваний.

Стволовая клетка является предшественницей всех клеток человека. Благодаря своим уникальным свойствам она может дать начало росту любой из 260 видов клеток, а значит и любой ткани организма. Стволовые клетки способны к постоянному делению, самоподдержанию и дифференцированию в высокоспециализированные клетки (крови, сердца, печени, головного мозга и пр.).

Для работы со стволовыми клетками и их хранения

служат специализированные биотехнологические предприятия – **банки стволовых клеток**. В настоящее время, во всем мире и в России, в частности, создано большое количество банков стволовых клеток и пуповинной крови. Количество хранящихся в них образцов исчисляется сотнями тысяч в каждой отдельно взятой стране Европы, Америки и т.д.

Это только начало. Как только будут разрешены основные проблемы, связанные с трансплантацией клеток с целью лечения (омоложения), начнется настоящий бум. Это превзойдет эффект открытия пенициллина и вакцин от опасных инфекций.

Те страны, обладающие наиболее развитой технологией и имеющие крупные банки клеток, тканей и органов, будут на гребне успеха.

Об объемах реализации говорить трудно. Но следует учесть, что человек понимает, что здоровье и жизнь – главное его достояние и он готов тратить средства за избавление от тяжелых заболеваний и продление жизни. Вопрос в том, куда наши люди будут направлять эти средства: за рубеж (что сейчас происходит в массовом масштабе) или в платные лечебные учреждения Москвы, способные оказывать необходимые услуги как российским гражданам, так и иностранцам.

По экспертным данным к 2010 г. во всем мире число пациентов, которым потребуется клеточная терапия, составит сотни миллионов человек, и эта цифра будет расти.

## *Опасные повороты*

Россия начала внедрение клеточных технологий со значительным отставанием от запада. И пошла по своему пути, имеющему мало общего с заботой о здоровье человека.

В последние годы создано несколько банков стволовых

клеток, в том числе в Москве (Криоцентр и др.).

Это кустарные заведения, не соответствующие правилам GMP (международным правилам производства лекарственных средств, имеющих в России статус национального стандарта – ГОСТ Р 52249), но с высокой прибылью продающие «воздух» и обещания. Шарлатанство и недобросовестная реклама о «комплексном омоложении» и лечении всех болезней, без наличия конкретных методик, ввели в заблуждение многих людей.

Это создает опасность дискредитации самой идеи клеточной терапии.

Следует проверить соответствие действующих в России банков стволовых клеток установленным требованиям, привести их в соответствие этим требованиям или закрыть их.

Следует создать центр (центры), располагающие проверенными методиками лечения клетками конкретных заболеваний и добиваться излечения людей или как минимум облегчения течения заболеваний.

Обязательным условием является соответствие банков стволовых клеток и других связанных с ними структур, международным нормам.

### 4.3. Предложение по созданию «Центра клеточных технологий»

Для решения поставленной задачи целесообразно создать в Москве «Центр клеточных технологий» (Экспериментально-клинический центр клеток и тканей). Основная функция Центра – оказание медицинских услуг населению на основе клеточных технологий.

Этот центр должен быть лидером в своей области и решать весь комплекс задач,

включая проведение исследований, разработку методик лечения, криохранение стволовых клеток, ведение их архива, маркетинговую и консультационную работу. Центр должен располагать современной лабораторной базой, иметь необходимые площади, силы и средства для оказания терапевтического и хирургического лечения. Он должен входить в мировую систему банков стволовых клеток и работать на основе взаимного признания с ведущими банками стволовых клеток мира.

Весь цикл создания Центра (постановка задачи, проект, комплектация оборудованием, строительство, аттестация, подготовка персонала и эксплуатация) должны быть выполнены по нормам Европы и США.

По предварительной оценке для создания Центра требуется 4 – 5 этажное здание площадью этажа, например, 24x72 м = 1728 м<sup>2</sup>.

На этих площадях должны располагаться:

- производственные участки, лаборатории и криохранилище, в том числе чистые помещения;
- технические зоны (системы вентиляции и кондиционирования, подготовки воды, другие инженерные системы);
- вспомогательные и складские помещения;
- хирургические и терапевтические отделения;
- исследовательские подразделения;
- администрация, служба маркетинга, помещения для работы с клиентами и пр.

Ориентировочная стоимость здания с чистыми помещениями может составлять 35–40 млн. евро, лабораторного и технологического оборудования – 15–20 млн. евро.

Здание целесообразно разместить в рамках единого комплекса – биотехнологического

парка – Биопарка, на территории которого разместились бы и другие предприятия биотехнологического и медицинского профиля (производство современных медицинских изделий и лекарственных средств).

ООО «Инвар-проект», имея опыт проектирования аналогичных объектов, готово выполнить концептуальную проработку задачи, разработать проект и далее построить, оснастить объект и сдать «под ключ».

### 5. Производство изделий медицинского назначения и лекарственных средств

В стране практически отсутствует производство многих изделий медицинского назначения, требующих чистых помещений (сердечные клапаны, катетеры, зонды, фильтры для крови и пр.) в соответствии с международными требованиями. В то же время это высокоэффективное и востребованное производство. Например, немецкой фирмой «Фризениус» в г. Борисове, Белоруссия, создано производство фильтров крови для гемодиализа, поставляемых на западные рынки.

Все более широкое распространение получают производства диагностических препаратов, генно-инженерные и биотехнологические производства, а также производства инновационных лекарственных средств. На западе начато производство принципиально новых методов введения препаратов в организм человека без инъекции (трансдермальных).

Производством такой продукции занимаются малые и средние фирмы, как правило, на арендуемых площадях.

ООО «Инвар-проект» за последние годы выполнило несколько проектов и вве-

ло в действие несколько таких производств (Биотех-М, Диамед, Техномедсервис и др.). По нашей оценке только в Москве могут быть сотни аналогичных производств.

Каждое требует чистых помещений, инженерной инфраструктуры и подготовленного технического персонала. Для отдельных раздробленных мелких производств эти условия выполнить дорого и трудно.

Рациональным решением является создание производственных корпусов с требуемой инфраструктурой и инженерным персоналом. Небольшие производственные фирмы могли бы арендовать в таком корпусе требуемые площади, организовывать там чистые помещения по принципу «помещение в помещении» с обеспечением в них заданного класса чистоты.

Такой корпус является аналогией офисного корпуса, в котором помещения сдаются в аренду различным фирмам. Только структура корпуса и его оснащение должны предусматривать размещение не административных, а производственных помещений с учетом требований чистых технологий. На данном этапе трудно определить конкретное назначение корпуса. Нужно сделать его универсальным и гибким для размещения любых высокотехнологичных производств и предложить его арендаторам. Дальше, как показывает зарубежный опыт, дело пойдет.

Это идея реализуется в Шотландии, ею заинтересовались и в России.

Данный корпус мог бы быть объединен общей территорией с Центром клеточных технологий (п. 4.) в виде единого технопарка – «Биопарка». Технопарк может объединить на коммерческой основе многие малые предприятия

(несколько сот), что в сумме дало бы ощутимый эффект для Москвы.

Может быть поставлена и задача создания *более крупных производств*, например, производства инфузионных растворов (глюкозы, хлористого натрия и др.).

Расход инфузионных растворов составляет в среднем 1 л 1 чел. в год, т.е. для Москвы и области 12–15 млн. в год. Производств по требованиям GMP в Москве практически нет.

Нужен завод, мощностью 8–10 млн. пакетов по 1 л в год с площадями примерно 3 000 м<sup>2</sup>. Его ориентировочная стоимость 25 млн. евро (со складами и производством пакетов из ПВХ).

## 6. Инновационные изделия электронной техники

За последние 15 лет произошли революционные изменения в номенклатуре и технологии производства изделий электронной техники. В эти же годы Россия выпала из русла общего прогресса.

Примерами такой инновационной продукции для массового потребления являются:

- микрокомпьютеры, размещаемые, например, на ремешке часов или в мобильном телефоне;
- микроэлектронные механические системы (МЭМС), включая: микрокомпасы; микрофоны; альтиметры (устройства для определения высоты над уровнем моря); гироскопы; сенсоры для определения координат (местоположения на местности человека, автомобиля и пр.); другие устройства, которые могут, например, встраиваться в микрокомпьютер или мобильный телефон;
- датчики (температуры, влажности, давления, шума, расхода воды и пр.);

- медицинские датчики;
- датчики качества пищевых продуктов;
- измерители концентрации загрязнений;
- антенные устройства;
- средства телекоммуникаций;
- пластиковые карты;
- средства хранения данных и многое другое.

Организация этого производства должна в принципе отличаться от электронной и радиотехнической промышленности СССР. В прошлом эти отрасли выполняли почти исключительно оборонные заказы и не были ориентированы на рынок. Соответствующим образом была сформирована психология руководящих и инженерных работников.

Сейчас номенклатура производства должна диктоваться спросом, само производство должно быть *высокотехнологичным, гибким* и предусматривать как возможность выполнения госзаказов, так и *удовлетворение меняющихся потребностей рынка*. Это принципиально важная отправная точка. Многие работники старой закалки не способны ее воспринять, поэтому при реализации данного направления наиболее важной и трудной будет *проблема кадров*.

Нам нужно брать готовые разработки, с учетом их двигаться дальше и в кратчайшие время осваивать производство современной техники.

Такой опыт уже есть. ООО «Инвар-проект» разрабатывает проект производства современных электронных изделий для рынка (не в Москве).

## 7. Нормы, стандарты и техническое регулирование

Обязательным условием выпуска конкурентоспособной

продукции является прямое введение в России международных стандартов и правил.

Для лекарственных средств – это правила GMP (Good Manufacturing Practice) – Правила производств лекарственных средств. Они являются примером абсолютно неприемлемого отношения к делу Госдумы и причастных ведомств. В России до сих пор эти правила не введены в качестве обязательного документа.

Общероссийская общественная организация «Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений» с 1992 г. добивается прямого введения в России правил GMP Евросоюза (GMP ЕС). До недавнего времени позицией министерств (Минздрав, Минэкономразвития и аналогичные меняющиеся названия) была разработка «националь-

но ориентированных» правил GMP, отличающихся от международных. В чем эта ориентация и национальные особенности, никто объяснить не мог. Эта политика дезориентировала фармацевтическую промышленность. В результате, несмотря на значительные инвестиции, практически ни одно отечественное производство не признают за рубежом.

Максимум, что удалось сделать, это ввести в России правила GMP в качестве национального стандарта ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Стандарт имеет рекомендательный характер и никого ни к чему не обязывает.

Москва как крупнейший субъект федерации могла бы выступить с законодательной инициативой о приня-

тии технического регламента, идентично требованиям ЕС. АСИНКОМ еще в 2003 г. подавала на публичное обсуждение проект такого технического регламента, но он был провален на заседании комиссии Госдумы.

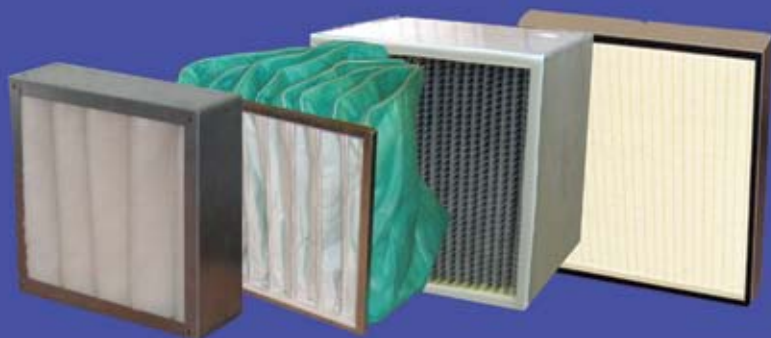
В любом случае в заданиях на проектирование (программы развития и пр.) следует указывать нормативные документы, соответствующие мировому уровню. Это обеспечит возможность реализации производимой продукции за рубежом.

Сказанное относится и к больницам. В стране действует ГОСТ Р 52539-2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях» (разработка АСИНКОМ), который соответствует передовой западной практике, признан за рубежом, но не используется у нас.



## 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 HEPA фильтров



## Чистые помещения: основные понятия

*Микки Хессе (Micky Hesse), фирма «Uniclean», Израиль*

Под чистым помещением понимается помещение, в котором концентрация аэрозольных частиц не превышает установленных пределов.

Удаление субмикронных аэрозольных загрязнений является регулируемым процессом. Источниками таких загрязнений могут быть люди, технологические процессы и оборудование. Загрязнения должны непрерывно удаляться из воздуха. Степень очистки воздуха зависит от требуемого класса чистоты.

Для предотвращения загрязнения продукта применяются строгие правила и процедуры. Строгому контролю должны подлежать направление и скорость воздушных потоков, давление, температура, влажность и необходимая степень очистки воздуха. Источники загрязнений необходимо контролировать или удалять, насколько это возможно.

Чистые помещения должны проектироваться и строиться в соответствии со строгими правилами и определенными методами. Чистые помещения часто используются в электронной, фармацевтической, биофармацевтической промышленности, при производстве медицинской техники и т.п.

Достаточно лишь взглянуть на прибор, контролирующий концентрацию аэрозоля в чистом помещении, сравнив ее с типичным офисным помещением, чтобы обнаружить существенную разницу. Воздух типичного офисного помещения содержит от 15 до 40 млн. частиц (размером  $\geq 0,5$  мкм) в  $1 \text{ м}^3$ . Чистое помещение класса 5 ИСО не должно содержать более 3520 частиц ( $\geq 0,5$  мкм) в  $1 \text{ м}^3$  воздуха. В чистых помещениях класса 6 ИСО и класса 7 ИСО содержание частиц в  $1 \text{ м}^3$  воздуха ограничено 35 200 и 352 000 соответственно.

Человеческий волос имеет диаметр  $75 \div 100$  мкм. Частица размером в 200 раз меньше, способна нанести непоправимый ущерб чистой комнате. Это может привести к дорогостоящим потерям времени и увеличению стоимости продукции. Например, NASA потеряло 1 млн. долларов по той причине, что из-за частиц размером менее 0,5 мкм не мог действовать космический телескоп «Хаббл».

После того как чистое помещение построено, оно должно эксплуатироваться, и в нем должна поддерживаться чистота в соответствии с высокими стандартами. Настоящее руководство предназначено для персонала, занимающегося уборкой чистых помещений.

### Что такое загрязнение?

Загрязнение – это попадание на материалы и поверхности посторонних агентов или превышение концентрации последних. Существуют две большие группы поверхностных загрязнений: 1) в виде пленки; 2) в виде частиц. Они способны вызывать разрушающие дефекты в микросхемах, а пленочные загрязнители толщиной всего лишь 10 нм могут решительно уменьшить поверхностную адгезию на подложке или чипе. Общепринято, что расчетный размер частиц-загрязнителей составляет 0,5 мкм. Тем не менее в некоторых отраслях промышленности допустимые размеры частиц теперь менее 0,5 мкм.

Специалистам по уборке необходимо сознавать важность контроля загрязнений. При входе в чистые помещения и проведении уборки должны выполняться строгие процедуры.

### Источники загрязнений

Источниками субмикронных аэрозольных загрязнений являются люди; такие загрязнения происходят в ходе технологических процессов, в производственных помещениях при использовании спецоборудования. Приводим более подробный перечень самых известных загрязнителей (см. таблицу).

Источники загрязнений	Загрязнители
1 Помещения	Стены, пол, потолок: покрытия и окраска Конструктивные материалы (облицовочная плитка, ДСП и т.д.) Пыль из систем кондиционирования Испарения Пролиты и утечки жидкостей
2 Люди	Чешуйки кожи и жиры Косметика и парфюмерия Слона Одежд (пух, волокна и т.д.) Волосы
3 Оборудование	Загрязняющие моменты: трение и износ деталей Смазка и выделение смазки Вибрация Пыль от щеток, швабр и пылеуловителей
4 Жидкости	Бактерии, органические вещества и капельная влага Химические моющие средства Пластификаторы (с газовой выделением) Дионизированная вода
5 Генерирующие продукты	Кремниевые, кварцевые, алюминиевые частицы Отходы производства

## Ключевые элементы контроля загрязнений

Как же наилучшим образом обеспечить контроль загрязнений, на что необходимо обратить самое пристальное внимание?

Следует отметить, что в чистых помещениях воздушный (ламинарный) поток в определенных зонах должен двигаться параллельными струями с одной скоростью. При несоблюдении этих условий поток становится турбулентным, что может приводить к распространению частиц.

**Фильтры.** HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter) – эти фильтры имеют крайне важное значение. Фильтр H13 задерживает частицы размером 0,3 мкм с интегральной эффективностью не менее 99,95 %. Кроме них существуют другие фильтры, призванные удалять частицы из газов и жидкостей.

Такие фильтры являются важным средством обеспечения эффективного контроля загрязнений.

**Уборка.** Уборка является существенным элементом контроля загрязнений, и с ней бывает связано множество проблем. Необходимо разработать детальный план по поддержанию чистоты и уборке чистого помещения, а также составить конкретные письменные инструкции, согласованные с администрацией чистого помещения и подрядчиком (если нужно). Прежде чем разрабатывать программу уборки, руководитель должен знать ответы на следующие вопросы.

1. Что считать чистотой?
2. Как определяется (измеряется) чистота?
3. Какие чистящие материалы могут использоваться?
4. Когда может проводиться уборка?
5. Насколько часто необходимо проводить уборку?

**Персонал в чистых комнатах.** На загрязнение может повлиять как поведение, так и психологическое состояние людей, работающих в чистых помещениях. Так, нежелательны быстрые, резкие движения. Психологические проблемы, связанные с температурой в помещении, влажностью, запахами и рабочим положением, также имеют большое значение. Ниже перечислены некоторые пути возникновения загрязнений:

1. **Регенеративные процессы в человеческом теле:** чешуйки кожи, жир, пот и волосы.
2. **Поведение:** скорость движений, чихание и кашель.
3. **Положение:** рабочие навыки и связи между сотрудниками.

Люди являются главным источником загрязнений в помещении. Обратите внима-

ние на число частиц ( $\geq 0,3$  мкм) выделяемых в 1 мин, в зависимости от интенсивности движения:

В спокойном состоянии (стоя или сидя) . . .	100 тыс
Ходьба со скоростью	
3,22 км/ч . . . . .	5 млн
5,63 км/ч . . . . .	7 млн
8,04 км/ч . . . . .	10 млн
Резкие движения . . . . .	100 млн

**Одежда персонала.** Важно знать требования руководства чистого помещения к одежде, которые могут меняться от места к месту. Перчатки, защитные маски и шапочки являются стандартными предметами одежды, все чаще используются защитные костюмы. В помещениях высокого класса чистоты следует применять комбинезоны.

**Косметические средства.** Многие из них содержат натрий, магний, кремний, кальций, калий и железо. Эти вещества образуют вредные аэрозольные частицы, которые могут представлять угрозу изготавливаемому в чистом помещении продукту. Поэтому администрация вправе запрещать или ограничивать применение персоналом косметических средств. Так, причина недавнего выхода из строя космического телескопа – затуманивание зеркала парами одеколона, находившегося в чистом помещении.

**Используемые материалы.** Необходимо тщательно выбирать материалы и предметы для работы в чистых помещениях, такие как противорочные средства, бумага, карандаши и др.

Существенное значение для правильного выбора указанных товаров имеет анализ конкретных требований, вытекающих из особенностей данного чистого помещения. Руководители должны иметь согласованный перечень типов этих предметов.

**Измерительная аппаратура.** Некоторые методы измерений, применяемые при контроле загрязнений, касаются счета частиц, определения характера потоков и скорости воздуха, влажности, температуры и чистоты поверхности. Руководители обычно располагают специальными стандартами и/или приборами для измерения указанных параметров.

**Электростатические разряды.** При трении, в следствие ходьбы людей и прикосаний их к предметам, а также при движении воздуха возникают электростатические заряды. Для предотвращения этого явления применяются антистатические материалы.

Руководители, ответственные за уборку, должны информировать персонал, где могут

возникать такие эффекты и как их предотвращать.

### Процесс уборки чистых помещений

Существуют некоторые процедуры, рекомендуемые для уборки чистых помещений. Важно подчеркнуть, что они не являются стандартными правилами и представляют собой рутинные задачи, решаемые в процессе уборки. Стандартные же процедуры могут предварять перечисленные здесь. Важно, чтобы администратор, ответственный за проведение уборки, проанализировал все процедуры по уборке, используемые в чистом помещении, совместно с его руководством. Для каждого чистого помещения должен быть подготовлен детальный распорядок проведения уборки.

Регулярное хозяйственное обслуживание и ограниченные зоны чистого помещения – таковы основные условия обеспечения качества. Уборка должна проводиться ежедневно, иначе возможны загрязнение и в конечном счете потеря потребительских качеств продукта. Очень важен для проведения надлежащей уборки правильный выбор оборудования и материалов, только тех, которые на практике заслужили хорошую репутацию.

Эти продукты заносят в список, и всех продавцов информируют о точных критериях оценки их качества.

Все процедуры должны строго выполняться. Ниже приведены примеры организации уборки чистого помещения. Это НЕ является перечнем обязательных действий, а лишь носит справочный характер для определения подготовительных процедур и порядка их проведения. В каждую программу уборки должны быть включены конкретные требования для данного помещения.

**Перечень оборудования и материалов** (как минимум класса 7 ИСО), необходимых для уборки чистого помещения:

1. Моющие и дезинфицирующие средства;
2. Швабры для чистого помещения;
3. Пылесос для чистого помещения (если допустимо);
4. Протирачные материалы;
5. Ведро для швабры и приспособление для отжима.

**Перечень операций по уборке чистого помещения** (часто изменяется в зависимости от конкретных требований):

1. Уборка всех рабочих поверхностей в контролируемых зонах;
2. Вакуумирование (если допустимо) полов и рабочих поверхностей;

3. Выброс соответствующих твердых и жидких отходов;

4. Протирка дверей, дверных рам и шкафов в тамбурах и гардеробных с использованием соответствующих моющих растворов;

5. Мытье шваброй полов.

**Перечень общих правил, рекомендованных для успешного проведения операций в чистом помещении**

Весь персонал, занимающийся уборкой, должен хорошо понимать эти правила и всегда им следовать.

1. Все личные вещи, такие как ключи, часы, кольца, спички, зажигалки, сигареты, должны храниться в личных шкафчиках за пределами гардеробных помещений.

2. Ценные личные вещи, такие как бумажники, допускается брать в чистое помещение, при условии, что они НИКОГДА не извлекаются там из-под одежды.

3. Не допускается прием пищи, курение или использование жевательных резинок внутри чистого помещения.

4. Вход в чистое помещение разрешается только в соответствующей одежде.

5. В чистом помещении НЕ допускается применение косметики, такой как румяна, губная помада, тени для век, карандаш для бровей, тушь, контур для глаз, накладные ресницы, лак для ногтей, спрей для волос, мусс или аэрозоли, крем после бритья и духи.

6. В чистом помещении допускается использование только соответствующей бумаги.

7. Для записей должны использоваться только соответствующие шариковые ручки.

8. Использование бумажных или фабричных полотенец запрещается. Для рук предлагается использование сушилок, оснащенных фильтрами HEPA.

9. Перчатки или напальчники не должны контактировать с предметами и поверхностями, не подвергавшимися тщательной обработке.

10. Для протирки горизонтальных поверхностей должны использоваться только перчатки, напальчники (без пудры), щипцы, пинцеты специального назначения. Отпечатки пальцев могут являться основным загрязнителем некоторых продуктов.

11. Следует избегать контакта обнаженной кожи с растворами. Это может привести к удалению кожного жира и интенсификации шелушения кожи.

12. Иногда допускается применение соответствующих лосьонов или ланолинового мыла. Эти средства могут уменьшить шелушение.

13. Все инструменты, контейнеры и фикса-



торы, используемые в процессе уборки, должны быть очищены так же, как и поверхности чистого помещения. Все эти предметы являются источниками загрязнений.

14. НЕ допускается оставлять инструменты на поверхности скамей или столов. Они должны располагаться в помещении для хранения уборочного инвентаря.

15. Разрешается применять только соответствующий уборочный инвентарь. Он должен соответствовать классу чистоты того помещения, для которого предназначен.

16. ВСЕ оборудование, материалы и контейнеры, вносимые в стерильное помещение, перед вводом должны пройти строгую стерилизацию.

17. НИКТО из физически нездоровых людей, особенно с респираторными заболеваниями или желудочными расстройствами, не

может входить в стерильное помещение. Это правило распространяется на любое чистое помещение.

### *Действия персонала, которые запрещены в чистых помещениях*

1. Производить быстрые движения, такие как, например, бег, быстрая ходьба, возня.

2. Сидеть или опираться на оборудование или рабочие поверхности.

3. Записывать что-либо на оборудовании или одежде.

4. Извлекать какие-либо предметы из-под одежды для чистого помещения.

5. Носить одежду чистого помещения за его пределами.

6. Носить рваную и/или грязную одежду.

Перевод – д-р техн. наук, проф. А.Я. Найденов

**МЕДИАНА-ФИЛЬТР**  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ

## Системы водоподготовки для аптек и фармацевтических производств

- Комплексные системы подготовки воды очищенной, воды для инъекций, ультрачистой деионизированной воды в соответствии со стандартами GMP
- Установки обратного осмоса, электродеионизации
- Дистилляционные установки получения воды для инъекций
- Накопительные емкости из полимерных материалов и нержавеющей стали
- Трубопроводы и запорная арматура для транспортировки воды очищенной и воды для инъекций, технология бесшовной сварки

- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОЕКТУ
- МОДЕРНИЗАЦИЯ И АВТОМАТИЗАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ СИСТЕМ
- ПОСТАВКА КОМПЛЕКТУЮЩИХ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ
- КОНКУРЕНТОСПОСОБНЫЕ ЦЕНЫ И ГИБКАЯ СИСТЕМА ОПЛАТЫ
- СЕРВИСНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ И ТЕХНИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

ЗАО "НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР" 111250 Москва, Красноказарменная ул., 17в, стр.3  
Тел.: (495) 234-16-60, (495) 660-07-71, факс: (495) 234-19-77  
info@mediana-filter.ru www.mediana-filter.ru



## Национальные стандарты РФ, подготовленные АСИНКОМ

№ п/п	Наименование
<b>Общие стандарты по правилам GMP</b>	
1	ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP ЕС)
2	ГОСТ Р 52537-2006 Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования
3	ГОСТ Р 52550-2006 Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация
4	ГОСТ Р 52896-2007 Производство лекарственных средств. Технологическое оборудование для производства твердых лекарственных форм. Общие требования
5	ПРОЕКТ ГОСТ Р ИСО 15378 Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ИСО 9000-2000 с учетом правил GMP
6	ГОСТ Р ЕН 12296-2009 Биотехнология. Оборудование. Методы контроля эффективности очистки
<b>Стандарты по асептическому производству</b>	
1	ГОСТ Р ИСО 13408-1-2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования
2	ГОСТ Р ИСО 13408-2-2007 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 2. Фильтрация
3	ПРОЕКТ ГОСТ Р ИСО 13408-3 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 3. Лиофилизация
4	ПРОЕКТ ГОСТ Р ИСО 13408-4 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Технология очистки на месте
5	ПРОЕКТ ГОСТ Р ИСО 13408-5 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте
6	ГОСТ Р ИСО 13408-6 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 6. Изолирующие системы
<b>Стандарты по стерилизации</b>	
1	ГОСТ Р ИСО 11138-1-2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 1. Общие требования
2	ГОСТ Р ИСО 11138-2-2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 2. Биологические индикаторы для стерилизации оксидом этилена
3	ГОСТ Р ИСО 11138-3-2000 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 3. Биологические индикаторы для стерилизации влажным теплом
4	ГОСТ Р ИСО 11140-1-2000 Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы. Часть 1. Общие требования
5	ГОСТ Р ИСО 11134-2000 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом
6	ГОСТ Р ИСО 13683-2000 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Стерилизация влажным теплом в медицинских учреждениях
7	ГОСТ Р ИСО 11737-1-2000 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции
8	ГОСТ Р ИСО 11737-2-2003 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации
9	ГОСТ Р ИСО 11137-2000 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Радиационная стерилизация
10	ГОСТ Р ИСО 11135-2000 Медицинские изделия. Валидация и текущий контроль стерилизации оксидом этилена
11	ГОСТ Р ИСО 14160-2003 Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации с помощью жидких стерилизационных веществ
<b>Стандарт на чистоту воздуха в лечебных учреждениях</b>	
1	ГОСТ Р 52539-2006 Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования
<b>Стандарты по чистым помещениям</b>	
1	ГОСТ ИСО 14644-1-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха

№ п/п	Наименование
2	<b>ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1
3	<b>ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний
4	<b>ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию
5	<b>ГОСТ Р ИСО 14644-5-2005</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Эксплуатация
6	<b>ПРОЕКТ ГОСТ Р ИСО 14644-6</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 6. Термины и определения
7	<b>ГОСТ Р ИСО 14644-7-2008</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, боксы перчаточные, изоляторы и миниокружения)
8	<b>ГОСТ Р ИСО 14644-8-2008</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 8. Классификация молекулярных загрязнений в воздухе
9	<b>ГОСТ ИСО 14698-1-2005</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биоагрязнений. Часть 1. Общие принципы и методы
10	<b>ГОСТ ИСО 14698-2-2005</b> Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биоагрязнений. Часть 2. Анализ данных о биоагрязнениях
11	<b>ГОСТ Р 52538-2006</b> Чистые помещения. Одежда технологическая. Общие требования
12	<b>ПРОЕКТ ГОСТ Р ЕН 12469</b> Биотехнология. Технические требования к микробиологическим защитным боксам
<b>Стандарты по фильтрам и вентиляции</b>	
1	<b>ГОСТ Р 51251-99</b> Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка
2	<b>ГОСТ Р ЕН 779-2007</b> Фильтры очистки воздуха общего назначения. Определение эффективности фильтрации
3	<b>ГОСТ Р ЕН 13779-2007</b> Вентиляция в нежилых зданиях. Технические требования к системам вентиляции и кондиционирования
4	<b>ПРОЕКТ ГОСТ Р ЕН 1822-1</b> Высокоэффективные фильтры очистки воздуха (HEPA, HEPA и ULPA). Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка
<b>Стандарты ИСО 8573 по сжатому воздуху</b>	
1	<b>ГОСТ Р ИСО 8573-1-2005</b> Сжатый воздух. Часть 1. Загрязнители и классы чистоты
2	<b>ГОСТ Р ИСО 8573-2-2005</b> Сжатый воздух. Часть 2. Методы контроля содержания масел в виде аэрозоля
3	<b>ГОСТ ИСО 8573-3-2006</b> Сжатый воздух. Часть 3. Методы контроля влажности
4	<b>ГОСТ Р ИСО 8573-4-2005</b> Сжатый воздух. Часть 4. Методы контроля содержания твердых частиц
5	<b>ГОСТ ИСО 8573-5-2006</b> Сжатый воздух. Часть 5. Методы контроля содержания паров масла и органических растворителей
6	<b>ГОСТ Р ИСО 8573-6-2005</b> Сжатый воздух. Часть 6. Методы контроля загрязнения газами
7	<b>ГОСТ Р ИСО 8573-7-2005</b> Сжатый воздух. Часть 7. Методы контроля загрязнения живыми микроорганизмами
8	<b>ГОСТ Р ИСО 8573-8-2007</b> Сжатый воздух. Часть 8. Методы определения массовой концентрации твердых частиц
9	<b>ГОСТ Р ИСО 8573-9-2007</b> Сжатый воздух. Часть 9. Методы определения содержания воды в жидкой фазе

АСИНКОМ проводит обучение по технике чистых помещений и работе по правилам GMP в соответствии с международными и национальными стандартами.

По вопросу приобретения стандартов просим обращаться в АСИНКОМ:

Россия, 127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, тел.: (495) 459-91-10, тел./факс: (495) 777-72-31,

e-mail: asincom@mail.ent.ru, info.asincom@mail.ru, сайт: www.asincom.info

# ГОСТ Р 52896-2007

## «Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования»

*По просьбе читателей мы продолжаем публикацию материалов о новых национальных стандартах в области техники чистых помещений и правил GMP.*

*В данном выпуске журнала рассматривается ГОСТ Р 52896-2007, являющийся нашей собственной разработкой, выполненной на основе анализа современного технологического оборудования, главным технологом ООО «Инвар-проект» В.Д. Якухиной и генеральным директором ООО «Инвар-проект», президентом АСИНКОМ А.Е. Федотовым*

### Содержание стандарта

1. Область применения
  2. Нормативные ссылки
  3. Термины и определения
  4. Общие технические требования
  5. Требования к защите процессов и оборудования от загрязнений
  6. Основные требования к оборудованию
  7. Аттестация (испытания) оборудования
- Приложение А. Контроль параметров таблеточных прессов  
Приложение Б. Контроль параметров капсулонаполняющих машин

### 1. Область применения

Стандарт устанавливает общие требования к технологическому оборудованию для производства твердых лекарственных форм в соответствии с ГОСТ Р 52249 (правила GMP).

Стандарт рекомендуется использовать при разработке, проектировании, выборе, аттестации и эксплуатации оборудования для производства твердых лекарственных форм, предназначенных для орального применения (таблеток, капсул, порошков и пр.).

### 4. Общие технические требования

4.1. Технологическое оборудование должно обеспечивать выпуск продукции в соответствии с заданными требованиями (спецификацией). Это достигается за счет конструкции оборудования, применяемых материалов, средств контроля и определенного порядка эксплуатации в соответствии с ГОСТ Р 52249.

4.2. К технологическим процессам и оборудованию, используемым при производстве

твердых лекарственных форм (несмотря на различия в назначении и конструкции) предъявляются следующие общие требования:

- обеспечение требуемого состава продукта;
- обеспечение гомогенности (однородности) продукта;
- защита продукта от риска загрязнения (например, путем использования соответствующего уровня защиты);
- предотвращение перекрестных загрязнений;
- контроль параметров процесса (продукции);
- возможность аттестации критического оборудования;
- стабильность параметров оборудования, обеспечивающая неизменность показателей продукции в допустимых пределах;

– удобство технического обслуживания и эксплуатации, обеспечение соответствующими документами, приборами, материалами и пр.

4.3. В зависимости от требований к защите продукта от влияния окружающей среды процессы (системы) могут быть открытыми и закрытыми. В закрытых системах обеспечивается физическое разделение внутреннего объема оборудования и находящихся в нем материалов и продукта от окружающей среды, чем обеспечивается более высокий уровень защиты.

4.4. Конструкцией оборудования должно быть обеспечено:

- соответствие оборудования своему назначению;
- требуемый уровень защиты продукта в зависимости от степени закрытости оборудования;
- возможность и удобство очистки поверхностей оборудования, соприкасающихся с материалами и продуктами;

- максимальная защита от ошибочных действий персонала;
- возможность контроля параметров;
- возможность технического обслуживания;
- удобство и надежность выполнения производственных операций технологического процесса;
- доступность для осмотра;
- исключение риска загрязнения лекарственных средств пылью, газами, паром и пр. и попадания в готовый продукт посторонних материалов, выделений от следов коррозии, смазочных материалов и других веществ, источником которых является оборудование.

4.5. Материалы, применяемые в оборудовании:

- не должны вступать в реакцию с промежуточной и готовой продукцией и исходными материалами;
- не должны выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции;
- должны быть износостойкими и обеспечивать сохранение работоспособности оборудования в течение срока его службы при выполнении предусмотренных работ по техническому обслуживанию;
- не вступать в реакцию с моющими и дезинфицирующими средствами, типы которых рекомендованы производителем или установлены нормативными документами.

4.6. Погрешность контрольно-измерительных приборов должна соответствовать установленным значениям. Следует предусмотреть порядок калибровки (поверки) контрольно-измерительных приборов и документального оформления результатов калибровки (поверки).

4.7. Оборудование, имеющее критические параметры, является критическим. К критическому оборудованию относятся:

- весы;
- измельчители;
- смесители;
- грануляторы;
- сушилки;
- таблеточные прессы;
- капсульные машины;
- системы мойки и очистки на месте;
- НЕРА фильтры, установленные в оборудовании;
- оборудование для первичной упаковки продукции;
- другие виды оборудования.

Критическими также являются чистые помещения и чистые зоны, технологические среды, соприкасающиеся с продуктом (сжатый воздух, вода очищенная, пар, вакуум и пр.).

4.8. Для каждого вида критического оборудования следует определять критические параметры, подлежащие аттестации.

Примерами критических параметров являются:

- температура сушки;
- точность весов;
- чистота поверхностей оборудования, соприкасающихся с продуктом;
- чистота воздуха внутри оборудования;
- чистота сжатого воздуха и пр.

4.9. Аттестации подлежат:

- критическое технологическое оборудование (по критическим параметрам);
- критическое оборудование подготовки и распределения технологических сред, соприкасающихся с продуктом.

### 5. Требования к защите процессов и оборудования от загрязнений

5.1. Для каждой критической единицы оборудования следует оценивать риск загрязнения продукта и материалов, входящих в продукт, и предусматривать меры защиты от загрязнений.

Следует оценивать опасность загрязнения продукта из-за посторонних включений, находящихся:

- в исходных материалах;
- на поверхности оборудования;
- в технологических средах (сжатом воздухе, воде, паре и пр.);
- в смазочных материалах;
- в окружающем воздухе;
- на персонале и пр.

При подготовке производства и в процессе эксплуатации следует анализировать причины загрязнений, определять критические точки, оценивать риск загрязнений, разрабатывать и реализовывать меры по предотвращению загрязнений с применением метода анализа рисков в соответствии с ГОСТ Р 52537.

5.2. Риск загрязнения зависит от длительности процесса, количества видов продукции, выпускаемой на данном оборудовании, периодичности перехода с выпуска одного продукта на другой, от материала, из которого изготовлено оборудование и пр.

Для снижения риска загрязнения рекомендуется применять закрытые процессы.

Особые меры предосторожности следует предусматривать при производстве сенсibiliзирующих веществ, антибиотиков, цитотоксинов и сильнодействующих лекарственных средств.

5.3. Поверхности технологического оборудования разделяются на три группы:

- соприкасающиеся с продуктом;

– соприкасающиеся с материалами, которые войдут в состав продукта;

– не соприкасающиеся с продуктом и материалами.

Составные части оборудования в рабочей зоне должны быть гладкими и изготовленными из нетоксичного, стойкого к коррозии материала.

Применение материалов, содержащих тяжелые металлы (медь, свинец и пр.), для поверхности, соприкасающейся с материалами или продуктом, недопустимо.

Поверхности рабочей зоны не должны иметь глухих «карманов», технологически необоснованных перегородок, ступеней, кромок, резких сужений поперечного сечения, ухудшающих обработку или стерилизацию этих поверхностей.

Бункеры, емкости, лотки, желоба, направляющие должны быть закрыты и иметь легкоочищаемую гладкую поверхность без щелей, зазоров, выступающих концов, заклепок и других элементов, затрудняющих санитарную обработку.

Все поверхности рабочей зоны должны быть легко доступны для очистки и контроля. Доступность к скрытым местам и их контроль должен быть обеспечен возможностью разборки. Конструктивные элементы в этом случае должны быть снабжены легкоразъемными соединениями, чтобы обеспечивать разборку преимущественно без применения слесарного инструмента.

**5.4.** При производстве твердых форм следует выделить три уровня защиты [1]:

– уровень 1 – оборудование и зоны, к которым не предъявляются специальные требования;

– уровень 2 – оборудование и зоны, в которых следует принять меры по защите открытого продукта и материалов, входящих в продукт;

– уровень 3 – оборудование и зоны со специальными требованиями к окружающей среде и средствам ее контроля для предотвращения загрязнения продукта и материалов, входящих в продукт, а также предотвращения утраты им своих свойств.

Требования к фильтрации воздуха для уровней 2 и 3 приведены в 5.7.

Указанные требования предъявляются для рабочих зон оборудования (где выполняются операции с продуктом) или помещения, где размещено оборудование.

Защита процессов и продукта от загрязнений, в том числе перекрестных загрязнений, обеспечивается за счет применения:

– закрытого оборудования;

– систем мойки на месте (WIP – «Wash-In-Place») или очистки на месте (CIP – «Clean-In-Place»);

– фильтрации воздуха, поступающего в оборудование в соответствии с требуемым уровнем защиты (см. 5.4.);

– чистоты помещения, в котором находится оборудование;

– чистоты технологических сред;

– контроля параметров и пр.

Системы мойки и очистки на месте предусматривают автоматическую обработку оборудования по замкнутой схеме, без контакта обрабатываемых поверхностей с окружающей средой и персоналом.

**5.5.** Для одного и того же вида оборудования могут потребоваться различные уровни защиты в зависимости от следующих факторов:

– площади поверхности материалов (промежуточного или готового продукта), контактирующих с окружающей средой;

– специализации оборудования для данного продукта или использования оборудования для различных видов продукции;

– приспособленности оборудования к эффективной очистке;

– степени гигроскопичности продукта и влияния на него влаги.

**5.6.** Рекомендуемые уровни защиты для различных видов оборудования (этапов технологического процесса) приведены в таблице 1.

### **5.7. Требования к фильтрации воздуха**

Для оборудования с защитой 1-го уровня требования к фильтрации воздуха не предъявляются.

В рабочую зону оборудования с защитой 2-го и 3-го уровней должен подаваться воздух, прошедший через высокоэффективные фильтры (HEPA фильтры) следующих классов по ГОСТ Р 51251:

– H11 – для защиты 2-го уровня (не ниже);

– H14 – для защиты 3-го уровня.

Для оборудования с защитой 2-го уровня значения таблицы 1 могут распространяться на воздух помещения, в котором установлено оборудование. В рабочую зону с защитой 3-го уровня воздух должен подаваться непосредственно через соответствующий фильтр.

При аттестации оборудования перед вводом его в эксплуатацию следует проверять целостность HEPA фильтров. Такую же проверку следует проводить не реже одного раза в год или один раз в год, или после замены фильтров.

Конструкцией фильтров должно быть обеспечено удобство их замены и при необходимости очистки.

## 6. Основные требования к оборудованию

### **6.1. Общие положения**

В состав твердой лекарственной формы входят одна или более активных фармацевтических

**Таблица 1. Рекомендуемые уровни защиты**

Наименование этапа технологического процесса	Уровень защиты оборудования или помещения
1. Прием материалов	1
2. Складские помещения	1
3. Взвешивание и распределение: – зона взвешивания для открытых материалов – окружающая среда	3 2
4. Смешивание	От 2 до 3 включительно
5. Измельчение	3
6. Гранулирование: – полностью закрытая система, включая загрузку – открытая или частично закрытая загрузка	1 От 2 до 3 включительно
7. Таблетирование и капсулирование	2
8. Нанесение оболочки	2
9. Полировка, сортировка, контроль, упаковка и пр.	От 1 до 2 включительно
<b>Примечания</b>	
1. Уровень защиты 3 относится только к оборудованию, уровни 1 и 2 – к оборудованию и помещениям.	
2. Для обеспечения уровня защиты 2 могут использоваться чистые помещения с зоной D по ГОСТ Р 52249 (класс чистоты 8 ИСО в оснащённом состоянии по ГОСТ ИСО 14644-1).	

субстанций с использованием при необходимости разбавителей, разрыхлителей, связывающих, скользящих и смазывающих веществ, красителей, корригентов и пр. [2, 3].

Технологическое оборудование должно обеспечивать соответствие выпускаемого продукта установленным требованиям, в том числе по следующим параметрам:

- однородности;
- размерам;
- массе;
- чистоте и другим параметрам.

На таблетках не должно быть дефектов размера, цвета, покрытия, шрифта надписи и разделительной риски, в том числе:

- выступов (прилипших частиц порошка);
- углублений (лунок, выкрошенных частей таблеток);
- пыли на таблетках;
- неравномерности цвета, локального изменения цвета (мраморности);
- сколов;
- слипаний;
- крошений;
- деформаций (нарушений округлости формы);
- царапин;
- дефектов покрытия, например неравномерности (различной толщины) покрытия, его смещения по отношению к ядру.

### 6.2. Контроль параметров

Рекомендуется проводить непрерывный контроль основных параметров оборудования (при необходимости по верхнему и нижнему пределам), а также предусматривать диагностику при отказе оборудования. По возможности целесообразно предусматривать работу оборудования без присутствия оператора.

Рекомендуется проводить контроль следующих узлов и параметров:

- работы основного двигателя;
- герметичности рабочей зоны;
- положения окон оборудования и панелей в закрытом состоянии;
- скорости подачи исходного материала;
- уровня материала в исходном загрузочном бункере;
- работу системы мойки оборудования WIP – «Wash-In-Place» (мойка на месте таблеточных прессов, обеспыливателей и пр.);
- давления сжатого воздуха.

Параметры оборудования (продукта), сигналы тревоги, данные о неисправностях должны регистрироваться (например, в электронной форме).

Параметры, рекомендуемые для контроля таблеточных прессов, приведены в приложении А.

Параметры, рекомендуемые для контроля капсулонаполняющих машин, приведены в приложении Б.

### 6.3. Комплектность поставки

6.3.1. В комплект поставки оборудования должны входить как минимум:

- оборудование в установленной комплектации;
- запасные части на согласованный период эксплуатации;
- элементы для соединения оборудования с внешними коммуникациями;
- технические документы (см. 6.3.2.);
- инструкции по монтажу, эксплуатации и техническому обслуживанию, в том числе по очистке оборудования;

– документы по аттестации и испытаниям (см. 6.3.3.).

Все оборудование и материалы, входящие в комплект поставки, должны быть надлежащим образом упакованы в первичную упаковку и транспортную тару.

6.3.2. К техническим документам относятся:

- принципиальная схема оборудования;
- основные сборочные чертежи;
- чертежи основных узлов;
- спецификации на оборудование и узлы;
- электрическая схема со спецификацией;
- пневматическая схема со спецификацией;
- схема смазок и перечень смазочных мате-

риалов;

– технические документы производителя на компоненты оборудования (например, пылесос, машину для полировки и обеспыливания капсул, систему управления и пр.);

- перечень запасных частей и пр.

6.3.3. К документам по аттестации и испытаниям относятся:

– методики аттестаций в построенном (установленном), оснащем и эксплуатируемом состояниях;

– протоколы приемо-сдаточных испытаний на заводе-изготовителе;

– протоколы приемочных испытаний по месту установки;

– сертификаты на материалы, соприкасающиеся с продуктом;

– сертификаты калибровки контрольно-измерительных приборов, установленных на оборудовании;

– декларация соответствия требованиям ГОСТ Р 52249 (правила GMP или сертификат соответствия (в системе добровольной сертификации)).

## 7. Аттестация (испытания) оборудования

7.1. Аттестация (испытания) оборудования проводятся, как правило, в три этапа (см. ГОСТ Р 52537):

– в построенном (установленном) состоянии;

– в оснащем состоянии;

– в эксплуатируемом состоянии.

7.2. Методики аттестации (испытаний) оборудования разрабатываются изготовителем или разработчиком оборудования для различных состояний: построенного (установленного), оснащенного и эксплуатируемого.

Методика аттестации (испытаний) включает в себя:

– перечень работ в порядке их выполнения;

– технологию выполнения каждой работы (при необходимости);

– применяемые приборы, материалы и пр.;

– допустимые значения параметров;

– формы протоколов (актов) испытаний;

– требования к исполнителям.

7.3. Программа аттестации (испытаний) оборудования составляется пользователем или монтажной организацией с учетом методики аттестации (испытаний).

Программа включает в себя перечень работ и последовательность их выполнения при проведении аттестации (испытаний) оборудования.

7.4. Методика аттестации должна входить в комплект поставки оборудования. Методика может уточняться производителем лекарственных средств с учетом условий использования оборудования (например, с учетом выпуска одного или нескольких продуктов на одной единице оборудования).

В приложениях А и Б даны требования к контролю параметров таблеточных прессов и капсулонаполняющих машин.

П. 7.4. имеет ключевое значение. Методика аттестации (испытаний) оборудования на месте эксплуатации должна разрабатываться изготовителем или разработчиком оборудования и входить в комплект поставки. Это – азбука производства технических изделий, установленная Единой системой конструкторской документации (ЕСКД).

Все разговоры о том, что методику «валидации» должен разрабатывать пользователь пора прекратить. Пользователь — не научный институт и не конструкторское бюро. Он не может и не должен разрабатывать методики испытаний. Он должен их выполнять. Если требовать от пользователя создавать методики «валидации», то этих методик будет столько, сколько предприятий работает с данным оборудованием и оценивать эти методики будут аудиторы и инспекторы, которые сами не могут знать всех тонкостей оборудования.

То, что мы включили в стандарт требование включения методик испытаний (аттестации) в комплект поставки оборудования, имеет принципиальное значение в плане выполнения требований GMP, т.е. стандартного, безопасного и эффективного производства лекарственных средств.



## Аттестация процессов очистки оборудования

*А.Е. Федотов, д-р техн. наук, генеральный директор ООО «Инвар-проект»,  
председатель ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств»*

### 1. Проблема очистки оборудования

Очистка – всеобъемлющее понятие, которое относится к исходным материалам и продукции, помещениям и оборудованию, воздуху, воде, технологическим средам и пр.

Особую роль играют процессы **очистки поверхностей оборудования** в производстве лекарственных средств и продуктов питания. Это могут быть внутренние поверхности сосудов и аппаратов, инструментов, упаковки, трубопроводов, клапанов и т.д.

В более общем плане загрязнения разделяются на три группы:

- химические (молекулярные загрязнения),
- физические (частицы),
- биологические (микроорганизмы и пр.).

Для удаления загрязнений химической и физической природы с поверхностей используются различные методы очистки, а для инактивации микроорганизмов – методы дезинфекции и стерилизации. Эти процессы иногда объединяются общим термином «обработка поверхностей».

Очистка поверхностей может включать в себя:

- мытье и дезинфекцию, выполняемые последовательно,
- использование комбинированного моющего дезинфицирующего раствора,
- только мытье без дезинфекции.

После обработки поверхностей их следует ополоснуть водой заданного качества в достаточном объеме, чтобы удалить остатки моющих и дезинфицирующих средств.

### 2. Нормативные требования к очистке оборудования

Общие требования к процессам очистки оборудования установлены правилами GMP.

#### GMP ЕС (ГОСТ Р 52249-2009)

3.36. Конструкция производственного оборудования должна обеспечивать удобство и возможность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование следует содержать в сухом и чистом состоянии.

3.37. Инвентарь и материалы для мытья и очистки не должны быть источниками загрязнения.

#### Приложение 15 к GMP ЕС

1. С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производители лекарственных средств должны проводить аттестацию (испытания) процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств.

#### Аттестация процессов очистки

36. Аттестация процессов очистки выполняется с целью подтверждения эффективности методов очистки. При этом должны быть заданы допустимые предельные значения на остатки продукции, моющих средств и микробное загрязнение. Эти предельные значения должны быть реально достижимыми и проверяемыми.

37. Для определения установленных пределов остатков веществ или загрязнений следует использовать аттестованные аналитические методы с достаточной чувствительностью.

38. Как правило, аттестацию процессов очистки следует проводить только для поверхностей, контактирующих с продуктом. Следует также принимать во внимание детали оборудования, не вступающие в контакт с продуктом. Следует проводить аттестацию длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также очисткой и началом следующего процесса. Следует определить методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

39. Для методов очистки сходных видов продукции и процессов допускается выбрать представительный ряд аналогичных материалов и процессов. В таких случаях можно проводить одно аттестационное исследование для «наихудшего случая», при котором учитываются все критические факторы.

40. Для аттестации метода очистки достаточно успешного проведения трех последовательных циклов очистки.

41. Метод «проверять, пока не будет чисто» не заменяет аттестацию процесса очистки.

42. В качестве исключения при аттестации процессов очистки допускается использование материалов, которые имитируют физико-химические свойства удаляемых веществ, если последние являются токсичными или опасными.

#### GMP США

Кодекс федеральных правил США 21, части 210 и 211 – правила с GMP для производства лекарственных средств (21 CFR Parts 210 and 211)

– Drug CGMP Regulation) устанавливают следующие требования к процессам очистки:

**§ 211.67. Очистка и техническое обслуживание оборудования**

а) Оборудование и принадлежности подлежат периодической очистке, техническому обслуживанию и обработке с целью предотвращения неправильного функционирования и загрязнения, которые могут изменить безопасность, состав (*identity*), эффективность (*strength*), качество или чистоту лекарственного средства по сравнению с официальными или другими установленными требованиями.

б) Очистка и техническое обслуживание оборудования, в том числе принадлежностей, используемых при производстве, упаковке или обращении с лекарственными средствами, должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями. Эти инструкции должны включать как минимум следующее:

1. Определение ответственности за проведение очистки и технического обслуживания оборудования;

2. Графики очистки и технического обслуживания, включая при необходимости графики обработки;

3. Достаточно подробное описание методов, оборудования и материалов, используемых при очистке и техническом обслуживании, порядка разборки и сборки оборудования, необходимых для проведения очистки и технического обслуживания;

4. Удаление этикетки или другого документа, относящегося к предыдущей серии;

5. Предохранение (защиту) чистого оборудования от загрязнения до его использования;

6. Порядок проверки чистоты оборудования непосредственно перед его использованием.

Как видим, правила GMP ЕС и США содержат общие указания по проведению очистки оборудования и не отдают предпочтения ручным или автоматическим средствам очистки, не говорят о возможности (или невозможности) аттестации методов очистки в зависимости от степени автоматизации и пр. Зато указывается на необходимость удаления прежней этикетки (§ 211.67, п. 4) GMP США, т.е. на элементарные вещи, которые зависят от персонала.

Правила GMP ЕС (ГОСТ Р 52249) устанавливают требования к аттестации критических процессов, к которым в ряде случаев относятся процессы очистки. Приложение 15 дает четкие указания, что нужно делать при аттестации процессов очистки.

Все эти требования носят общий характер. Конкретные методы очистки и их аттестация зависят от конкретного производства.

### 3. Специализация оборудования

Проблема специализации оборудования является одной из центральных при производстве лекарственных средств. Неоправданная специализация означает ненужные капитальные и эксплуатационные расходы, возможные простои оборудования и пр. Выпуск несовместимой продукции и непригодности оборудования к очистке аттестуемыми методами означает опасность для потребителя.

Всегда ли допустим выпуск различной продукции на одном оборудовании?

– Нет, не всегда.

Современные аналитические методы не дают гарантии обнаружения некоторых аллергенов (например, пенициллинов и цефалоспоринов) и сильнодействующих веществ (отдельных стероидов, цитотоксинов и пр.). В таких случаях нельзя обосновывать возможность выпуска разных видов продукции на одном оборудовании применением особых методов очистки и их аттестацией. Производство следует организовывать на специализированном оборудовании, предназначенном только для данного продукта.

Существует мнение, что может быть установлена некая предельная степень загрязнения такими веществами, которая была бы ниже предела чувствительности самого чувствительного из известных аналитических методов, т.е. предел должен быть таким, чтобы его нельзя было обнаружить. С нашей точки зрения, такой подход недопустим. Любой метод оперирует лишь с ограниченной выборкой данных в предположении, что свойства выборки можно распространить на весь объект в целом. Это – всего лишь допущение, которое носит вероятностный характер. Оно может быть сделано для неопасных ситуаций. В случае с опасными веществами следует оперировать не понятием *вероятность*, а понятием *возможность*, когда *исключается* сама возможность наступления опасного события.

Именно этому условию и отвечает требование GMP об использовании оборудования индивидуально для конкретного вида опасной продукции:

#### GMP ЕС (ГОСТ Р 52249-2009)

3.6. Для минимизации риска для здоровья людей из-за перекрестных загрязнений при производстве некоторых лекарственных средств, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные средства (например, из живых микроорганизмов), следует предусматривать специальные или изолированные технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.).

Для таких случаев должно быть организовано *специализированное* производство на *специализированном* оборудовании. Аттестация методов очистки не является панацеей и не дает основания для другого решения.

Итак, специализированное оборудование следует использовать:

- при работе с трудноудаляемыми субстанциями для данного вида поверхностей (ввиду сильной адгезии);
- если оборудование плохо поддается очистке (из-за наличия скрытых полостей и пр.);
- при производстве продукции, представляющей высокий риск (токсичные, сенсибилизирующие вещества и пр.);
- При производстве сильнодействующих лекарственных средств, следы которых трудно обнаружить при уровнях, меньших ПДК.

#### 4. Методы очистки оборудования

Применяются ручные, полуавтоматические и автоматические методы очистки. Каждый из них имеет право на жизнь. Выбор метода зависит от фактора целесообразности, ответственности производства, технической реализуемости автоматических методов очистки и пр.

##### Ручные методы

Эти методы широко распространены. Они просты и не требуют больших затрат.

Но они имеют существенный недостаток: результат сильно зависит от личных качеств лица, проводящего обработку. При аттестации ручных методов принимается допущение, что персонал всегда работает точно по инструкции. К сожалению, практика дает примеры отклонений от этого допущения. В связи с этим для ответственного оборудования (например, асептическое производство) ручные методы заменяются, где возможно, автоматическими.

В то же время ручные методы очистки успешно применяются в самых разных случаях, особенно для оборудования больших размеров и сложной формой. Во многих случаях ручной метод может оказаться единственным реальным методом очистки.

При разработке метода очистки следует иметь в виду, что он должен быть аттестован. Поэтому все операции должны быть максимально повторяемыми, расход детергентов и воды для очистки должен быть одинаковым. Все это должно быть обеспечено организационными и техническими мерами, иначе аттестация не будет иметь смысла.

При подготовке к работе по GMP может потребоваться изменение метода очистки, мо-

дернизация оборудования или корректировка процесса для обеспечения соответствия требованиям GMP.

Все процессы ручной очистки (содержание операций, их длительность и последовательность, обработка труднодоступных мест и т.д.) должны быть регламентированы инструкцией по очистке.

Самой трудной проблемой ручных методов очистки является четкое выполнение персоналом требований инструкции. Существуют разные способы сведения этого фактора к минимуму, но исключить его полностью при ручных методах нельзя. Поэтому все более широкое применение находят современные средства контроля чистоты воды после последней промывки, в частности, анализ общего органического углерода (ТОС).

##### Полуавтоматические методы

Примером этих методов является мойка и ополаскивание съемных частей оборудования в специальных установках, обеспечивающих автоматический контроль процесса и его параметров (температура, концентрация раствора и пр.). Ручными операциями являются частичная разборка оборудования, транспортирование съемных частей к месту мойки, загрузка и выгрузка из моечной машины, сушка, упаковка чистого оборудования с целью предохранения его от загрязнений в процессе транспортировки к месту установки и при необходимости хранения, монтаж съемных частей.

При ручном и полуавтоматическом методах ключевое значение имеют разработка четких инструкций, обучение и контроль персонала, тщательная аттестация процессов очистки с разработкой индивидуальных методик аттестации и контроль процесса.

##### Автоматические методы (очистка на месте)

Эти методы предусматривают автоматическую обработку оборудования *без его разборки*. Управление процессом очистки и регистрация параметров процесса выполняются, как правило, автоматически.

Наиболее хорошо приспособлены к автоматической обработке поверхности простой формы (реакторы, трубопроводы и пр.).

Очистка на месте может выполняться без перемещения оборудования и с его перемещением в зону обработки, если это обеспечивает лучшую защиту производственной зоны (например, асептической) от влияния персонала и оборудования, участвующего в выполнении очистки на месте.

Главный признак систем очистки на месте – отсутствие разборки оборудования (без наруше-

ния его целостности). Подробнее методы очистки на месте рассмотрены в п. 5.

#### **Инструкция по очистке**

Инструкция по очистке должна содержать полное описание процесса очистки, включая:

- наименование оборудования с указанием поверхностей, подлежащих очистке;
- указание, в каких случаях проводится очистка;
- применяемые материалы и средства;
- предельно допустимые концентрации загрязнений;
- последовательность проведения очистки;
- затраты времени на очистку;
- допустимый интервал времени между завершением выпуска предыдущей серии продукции и проведением очистки;
- допустимый интервал времени между проведением очистки и началом выпуска следующей серии продукции;
- порядок контроля эффективности очистки;
- порядок оформления документации о проведении очистки с приложением образца протокола очистки, формы журнала очистки и пр.;
- требования к персоналу.

Инструкция по очистке составляется при разработке метода очистки и используется при его аттестации. Инструкция утверждается после успешного проведения аттестации процесса очистки.

#### **Требования к детергентам**

Детергенты (моющие и/или дезинфицирующие средства) являются веществами, не входящими в технологический процесс производства. Их назначение – подготовка оборудования к работе, его очистка. Эти средства, предназначенные для удаления остатков материалов или продуктов, сами могут оставлять после себя остатки, т.е. являются загрязнениями. Поэтому обязательным требованием к детергенту является легкость его удаления с обрабатываемой поверхности. Детергенты, не удовлетворяющие этому условию, непригодны для использования в фармацевтической промышленности.

Нужно установить ПДК остатков детергентов на поверхности после завершения очистки. При аттестации процесса очистки следует показать соответствие реальной картины значениям ПДК.

#### **5. Методы очистки на месте**

Очистка оборудования может выполняться двумя способами:

- с разборкой оборудования и очисткой (мойкой, дезинфекцией) съемных частей за пределами оборудования;

- очисткой оборудования без его разборки.

В первом случае, требуется создание **чистых условий в месте обработки съемных частей**, применение специальных приемов **упаковки** съемных частей и их **транспортировки** от места обработки к оборудованию, создание **чистых условий в местах сборки**, установки съемных частей в оборудование и **подсоединения коммуникаций**. Эти операции чувствительны к влиянию окружающей среды, в том числе к ошибкам персонала и отклонению от выполнения требований инструкций. Аттестация таких методов затруднительна и проблематична вообще ввиду влияния не всегда контролируемых внешних факторов.

Во втором случае, разборка оборудования не требуется. Моющие средства подаются непосредственно в оборудование и очистка внутренних поверхностей выполняется без нарушения целостности оборудования. Операция мойки выполняется полуавтоматически или автоматически, благодаря чему влияние человека и окружающей среды сводится к минимуму или исключается совсем. В этом и состоит суть метода очистки на месте – CIP.

**Очистка на месте (Cleaning-in-place – CIP):** метод очистки внутренних поверхностей оборудования или технологической системы в целом, без разборки или с минимальной разборкой.

*Примечание: метод CIP предусматривает также удаление остатков моющего средства до уровня, определяемого требованиями к продукции и процессу.*

Термин по стандарту ISO 13408-4:2005 «Aseptic processing of health care products – Part 4: Clean-in-place technologies».

Иногда применяется термин WIP – Wash-in-place. Суть его аналогична термину CIP. В некоторых случаях методу WIP приписывается меньшая жесткость с позиций GMP, что имеет скорее эмоциональную природу, чем техническую.

Очистка на месте применяется в фармацевтической, пищевой, косметической промышленности, биотехнологии и других отраслях применения. Началом ее широкого применения можно считать середину XX века. Особую роль она играет в закрытых процессах и асептическом производстве.

Она используется для очистки реакторов и других сосудов, трубопроводов, мест подсоединения коммуникаций к лиофильным установкам и пр.

Требования к методам очистки на месте в асептическом производстве медицинской продукции даны в стандарте ISO 13408-4:2005 «Aseptic processing of health care products – Part 4: Clean-in-place technologies».

При производстве стерильных лекарственных средств во многих случаях после очистки на месте выполняется стерилизация на месте, смысл которой близок к очистке на месте: процесс обработки выполняется без разборки оборудования внутри его.

Требования к процессам стерилизации на месте даны в стандарте ISO 13408-5:2006 «Aseptic processing of health care products – Part 5: Sterilization in place».

Ключевыми элементами метода очистки на месте являются способы подачи моющего агента в оборудование и распределения его внутри оборудования.

Распространенным приемом является применение распылителей моющего средства (*spray ball*). Конструкция распылителей, их число и места расположения внутри оборудования должны быть такими, чтобы обеспечить надежную очистку поверхностей оборудования, соприкасающихся с материалами и продуктом.

Согласно стандарту ИСО 13408-4 (п. 5.1.1.) при разработке метода очистки нужно учесть следующие основные факторы:

- a) физические и химические свойства материала, от которого должна быть очищена поверхность с учетом силы адгезии материала к данной поверхности;
- b) физические и химические свойства и принцип действия моющего средства;
- c) взаимная совместимость оборудования, моющего средства и условиями работы;
- d) длительность периода времени до проведения очистки и условия, которые должны быть выполнены в этот период;
- e) число циклов очистки;
- f) длительность периода наполнения моющим средством и обработки;
- g) метод перемешивания или распыления моющего средства;
- h) порядок удаления моющего средства;
- i) порядок высушивания оборудования после очистки;
- j) меры по поддержанию оборудования в чистоте после завершения очистки;
- k) максимально допустимая длительность периода между завершением очистки и началом использования оборудования, а также условия, в которых должно находиться оборудование в течение этого периода времени.

#### **Аттестация методов очистки на месте**

Порядок аттестации методов дан в ИСО 13408-4.

При аттестации следует обратить особое внимание на труднодоступные места (*dead leg*) и наихудшие условия для очистки (*worst-to-clean*).

**Конструкция** оборудования играет ключевую роль в плане его пригодности к очистке. Не для всякого оборудования могут быть разработаны процессы очистки, которые могут быть аттестованы. Точнее говоря, приспособленность оборудования к очистке с гарантией его аттестации должна быть заложена в его конструкцию – это одно из основных условий соответствия оборудования требованиям GMP.

В идеале завод-изготовитель оборудования должен включить в состав документации по эксплуатации оборудования инструкцию по его очистке и методику аттестации процесса очистки. Наилучшим образом этому условию соответствует оборудование со встроенными системами очистки (CIP).

Персонал, занятый очисткой оборудования, должен пройти обучение по общим вопросам GMP, технологии чистоты и гигиены и специальное обучение по методам очистки вверенного ему оборудования с оформлением необходимой документации.

#### **6. Суть аттестации процессов очистки**

**В каких случаях нужно проводить аттестацию процессов очистки?**

Аттестация процессов очистки оборудования (*cleaning validation*) выполняется, когда существует опасность изменения состава последующей серии продукции по сравнению с установленными требованиями из-за изменения концентрации активного ингредиента, попадания посторонних веществ и пр.

Исходя из степени этой опасности все поверхности разделяются на две категории:

– **критические** поверхности, с которыми соприкасаются готовая продукция и материалы, которые в последующих стадиях производства не проходят переработки (очистки, стерилизации);

– **некритические** (остальные) поверхности.

Примерами **критических** поверхностей являются реакторы для приготовления растворов, миксеры в таблеточном производстве, таблетпрессы и т.д.

К **некритическим** поверхностям относятся части оборудования, не соприкасающиеся с материалами и продукцией, стены и другие поверхности помещений и пр.

Методы очистки **критических поверхностей подлежат аттестации (испытаниям)**.

Процессы очистки некритических поверхностей аттестации не подлежат. Достаточно убедиться в визуальной чистоте поверхности.

Далее рассматривается только очистка критических поверхностей.

Как отмечалось ранее, подходы к очистке оборудования различаются для:

– оборудования, на котором можно выпускать различную продукцию (многономенклатурное производство);

– оборудование, на котором допускается выпуск только одного вида продукции. (специализированное производство).

Специализированное оборудование (предназначенное для выпуска только одного вида продукции) используется в случаях, когда трудно удалить остатки продукта, проведение очистки критических поверхностей оборудования затруднительно (когда нет гарантии стандартного, неизменного и надежного проведения очистки), когда продукт является токсичным и относится к группе высокого риска.

В технологическом регламенте и проекте производства лекарственного средства должно быть указано, к какому из этих двух видов относится данное производство.

Целью очистки является удаление с поверхностей остатков предыдущей продукции и продуктов ее распада, моющих и дезинфицирующих средств или микроорганизмов с целью предотвращения загрязнения или перекрестного загрязнения. Остатки этих веществ после проведения очистки не должны превышать заранее установленных предельных значений.

**Очистка оборудования (табл. 1) выполняется при:**

– переходе на другой вид продукции, если на одном и том же оборудовании предусматривается выпуск двух или более видов продукции;

– переходе на выпуск продукции с другой дозировкой активного ингредиента, если предусмотрен выпуск продукции одного вида, но с разной степенью эффективности;

– выпуске нескольких серий одной продукции через определенные интервалы времени, например, не реже одного раза в неделю (специализированное производство).

**В первом случае** на одном оборудовании выпускается разная продукция и главным фактором риска является **опасность перекрестного загрязнения** одного продукта другим. В связи с этим процесс очистки **является критическим и подлежит аттестации**.

**Во втором случае** выпускается продукция с одним и тем же составом, но различной концентрацией активных ингредиентов. Опасность перекрестного загрязнения отсутствует, но возникает опасность передозировки активного ингредиента из-за попадания в продукт остатков от предыдущих серий. Принято считать, что опасная ситуация может возникнуть, если в начале выпускается продукция с более высокой дозировкой активного ингредиента и худшей его растворимостью. В этих случаях **требуется проводить аттестацию** процессов очистки.

**В третьем случае** опасность перекрестного загрязнения также отсутствует, но оборудование очищать нужно, так как в процессе работы накапливаются загрязнения и может произойти их непредсказуемый выброс в продукт. Возможно также накопление продуктов распада выпущенной продукции.

Еще одним фактором риска является наличие **остатков детергентов** после проведения очистки. Процесс удаления остатков детергентов (промывания) также подлежит аттестации. В этом случае процесс очистки может оказаться критическим при высокой распадаемости продукта, когда до начала выпуска следующей серии (проведения очистки) концентрация продуктов распада превысит допустимое значение или продукт является хорошей питательной средой для микроорганизмов и их концентрация может превысить допустимые значения до начала очистки и т.д.

Допускается не проводить очистку оборудования между выпуском серий различной продук-

Таблица 1. Факторы, влияющие на необходимость аттестации процессов очистки оборудования

Характеристика процесса и требования к очистке	Необходимость поведения очистки		
	Многономенклатурное (разная продукция на одном оборудовании)		Специализированное (один продукт с одной дозой)
	из разных АФС	из одной АФС, но с разной дозой	
Риск перекрестного загрязнения различными продуктами	+	-	-
Риск передозировки продукта	?	+	?
Проведение очистки	Перед переходом на другой продукт	При переходе на продукт с меньшей дозой АФС	Периодически
Аттестация очистки на отсутствие остатков предыдущего продукта	Для всех случаев	При переходе на продукт с меньшей дозой АФС	Периодичность очистки подлежит аттестации
Аттестация очистки на отсутствие остатков детергента	Всегда, если есть риск попадания детергента в продукт		

ции, если различие в ее составе незначительно, например, состоит только в разной растворимости или в различной *дозировке* активной субстанции, и если риском загрязнения последующей серии продукции остатками от предыдущей серии можно пренебречь. Например, допускается проводить очистку один раз, если в начале выпускалась продукция с меньшей концентрацией активной субстанции или с лучшей *растворимостью субстанции*.

Особым случаем является продукция с высокой *скоростью распада*, в результате которого образуются нежелательные вещества. В этом случае необходимо установить максимально допустимое время между началом выпуска первой серии продукции и проведением очистки. Необходимость проведения аттестации процесса очистки определяется с учетом этого времени, растворимости остатков и пр.

Приведенные данные не являются исчерпывающими. Объем аттестации зависит от конкретных особенностей процесса и продукции и должен определяться индивидуально в каждом случае.

#### Факторы риска

Аттестации подлежат процессы очистки только *критических* поверхностей.

Особое внимание следует уделять процессам очистки и в целом методам предупреждения перекрестных загрязнений для *многономенклатурных* и *гибких* производств. В этом случае одних процессов очистки и их аттестации недостаточно. Требуются специальные планировочные и технологические решения по разделению зон и процессов, защита средствами вентиляции и кондиционирования воздуха, применение специальной одежды и методов ее обработки и т.д.

При разработке процесса очистки и методики аттестации нужно оценить риск:

- попадания остатков от предыдущего (другого) продукта;
- передозировки, т.е. превышения концентрации активного ингредиента;
- попадания в готовую продукцию продуктов распада этой или другой продукции;
- роста микроорганизмов;
- попадания детергентов.

Возможны и другие факторы риска.

Предприятие должно показать, что факторы риска учтены при определении порядка очистки и решении вопроса об их аттестации, включая объем аттестации. При этом следует указать, для удаления каких остатков предназначен процесс очистки и какие факторы риска должны быть учтены при аттестации процесса очистки.

#### Интервалы времени, подлежащие аттестации

При аттестации процессов очистки следует подтвердить допустимость величины следующих интервалов времени:

- между окончанием процесса и очисткой;
- между очисткой и началом следующего процесса;
- между последовательными проведениями очистки.

При определении факторов риска, разработки и аттестации методов очистки полезно построить временную диаграмму производственного процесса с нанесением на него времени очистки оборудования (рис. 1, 2).

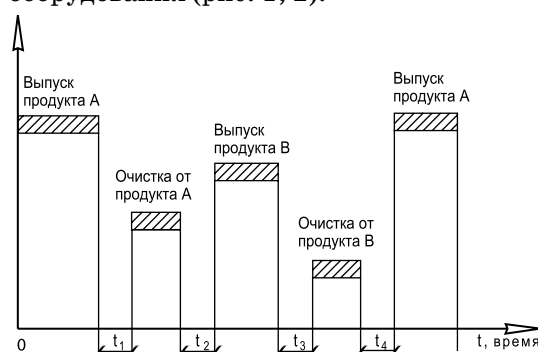


Рис. 1. Выпуск продукции А и В и проведение очистки на одном оборудовании

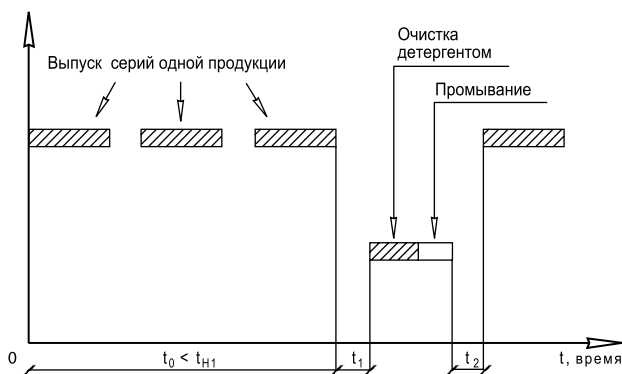


Рис. 2. Выпуск одной продукции одинаковыми сериями

#### Что подлежит аттестации?

Прежде всего, аттестация процесса очистки должна выполняться для наихудших условий, т.е. для максимального загрязнения оборудования остатками продукта. Это достигается при испытаниях для наибольшего размера серии и наибольшего числа серий предыдущего продукта.

Таким образом, при аттестации должно быть указано:

- число единиц продукции в каждой серии (макс./мин.),
- число серий (макс./мин.).

При выполнении этих условий результаты аттестации будут действительными.

Далее оцениваются возможные факторы риска, связанные с интервалами времени между различными процессами и величины этих интервалов времени (см. выше).

Если влияние этих интервалов времени является значимым, то проводится аттестация для их определенных значений.

### 7. Методы оценки чистоты поверхностей

Для оценки чистоты поверхностей применяются следующие методы:

- визуальный осмотр,
- отбор проб с последующим анализом,
- метод плацебо.

#### *Визуальный осмотр*

В старые добрые времена визуальный осмотр невооруженным глазом был основным методом оценки чистоты поверхностей. Затем появились различные методы отбора и анализа проб. Но значимость визуального метода не уменьшилась. Напротив, постоянное усложнение и удорожание методов анализа чистоты поверхностей заставляет использовать самые простые и дешевые методы.

Визуальный метод, как правило, достаточен для некритических поверхностей. Для критических поверхностей аттестация методов очистки должна проводиться с помощью отбора и анализа проб с поверхностей оборудования. Но и в этом случае, независимо от выбора аналитического метода, визуальный осмотр обязателен, за исключением поверхностей, недоступных для осмотра.

Понятие «визуально чистый» соответствует примерно уровню загрязнений 4 мкг/см<sup>2</sup>. Этот критерий не применим для сильнодействующих препаратов или препаратов с малой дозой активной субстанции.

Визуальный метод позволяет обнаруживать видимые глазом небольшие по площади скопления загрязнений, которые могут оказаться вне пределов отбора проб. Метод мазков предусматривает отбор проб не со всей поверхности, а лишь с ее части, предполагая, что загрязнения распределены по поверхности равномерно. Это очень сомнительное предположение, которое носит вынужденный характер и обусловлено существующим уровнем развития методов анализа. Понимая это, правила GMP США требуют визуального осмотра поверхностей независимо от метода анализа.

**GMP США (21 CFR 211.67.b.6) требуют** проведения визуального осмотра поверхностей до начала работы. Этот осмотр должны проводить все операторы независимо от применяемых методов отбора и анализа проб.

Осмотры оборудования являются частью работы по GMP, причем проводить их надо от на-

чала до конца процесса. Осмотр также следует проводить перед началом отбора проб.

Визуальный осмотр может быть дополнен такими методами как хроматографический анализ и анализ общего органического углерода. Можно сравнивать данные, получаемые визуальным осмотром и этими методами, выявлять зависимость между ними и использовать ее на практике.

Недостатком визуального осмотра является его субъективность, из-за чего многие считают его «невалидируемым», т.е. негодным. Но жизнь сложнее искусственных построений. Появляются приемы, уменьшающие влияние субъективного фактора.

Кроме того, человек может оценить чистоту всей видимой поверхности, а не только по отдельным местам отбора проб, как в методе мазков.

#### *Отбор проб с последующим анализом*

Известны два метода отбора проб с поверхностей:

- метод мазков,
- метод смывов.

Подробнее эти методы рассмотрены ниже.

Отобранные пробы подлежат анализу одним из методов (см. ниже).

#### *Метод плацебо*

Суть этого метода состоит в том, что после очистки оборудования осуществляется выпуск серии плацебо, а затем эта серия анализируется на наличие посторонних веществ (остатков предыдущего продукта или детергентов). Этот метод имитирует процесс производства и наглядно показывает характер следов предыдущей серии в последующей серии продукции. Если организовать отбор проб в разных точках технологической цепи, то можно обнаружить источники загрязнений, т.е. места скопления предыдущего продукта.

К недостаткам метода относится его сложность и трудоемкость. Кроме того, распределение собранных загрязнений различными единицами продукции в серии плацебо неравномерно, особенно при существенных размерах загрязнений.

Выпуск серии плацебо на оборудовании, прошедшем очистку при тех же параметрах процесса что и при реальном производстве, позволяет провести отбор проб из серии плацебо и оценить в ней наличие загрязнений. Этот метод следует использовать только в сочетании с методом мазков и/или смывов, ввиду неравномерности распределения загрязнений в серии плацебо.

По этой причине FDA США не рассматривает метод плацебо в качестве единственно возможного метода, а допускает его применение лишь в сочетании с другими методами оценки чистоты поверхностей.



Визуальный метод не является количественным методом, а методом плацебо находит лишь ограниченное применение.

Ниже рассматриваются только количественные методы оценки чистоты поверхностей, основанные на отборе и анализе проб.

## 8. Порядок аттестации процессов очистки с помощью отбора проб

### 8.1. Этапы аттестации

Аттестация проводится в несколько этапов:

- определение предельно допустимых остатков предыдущего продукта (детергента, продуктов распада);
- отбор проб;
- анализ проб;
- проверка соответствия критерию допустимости;
- оформление протокола аттестации.

### 8.2. Определение предельно допустимых остатков предыдущего продукта

Задача определения предельно допустимых остатков неоднозначна.

Прежде всего, возникает вопрос: каких остатков и где?

- на поверхности оборудования?
- попадающих в следующий продукт?
- обнаруженных в пробе?

Главное – это оценить количество остатков предыдущего продукта, которые могут попасть в *следующий продукт*. Остальные показатели носят вспомогательный характер и связаны с методом отбора проб.

Эта задача разделяется на две:

- задать значение предельно допустимых остатков, которое служит критерием оценки;
- проверить фактическое соответствие остатков заданному критерию.

#### Предельно допустимые остатки в продукции

Значения предельно допустимых остатков устанавливаются предприятием-производителем лекарственных средств? Надзорные органы не устанавливают эти пределы для конкретной продукции.

Значения предельно допустимых остатков должны быть обоснованными, проверяемыми и реально достижимыми.

Предельно допустимые остатки могут быть выражены в виде:

- концентрации загрязнений в последующем продукте, выраженной в *ppm* (число частей на миллион, отношение веса загрязнений в мкг к весу материала в мг, т.е. мкг/мг или ТОС);
- концентрации загрязнений на единицу поверхности, мкг/см<sup>2</sup>;

– концентрации загрязнений в воде для ополаскивания, *ppm*.

Наиболее распространенным критерием оценки чистоты является принцип «*0,1 % терапевтической дозы*»

Это означает, что отношение *минимальной* дневной дозы предыдущего продукта к *максимальной* дневной дозе последующего продукта должно быть не более 0,1 % (в редакции ВОЗ, в некоторых других источниках говорится о среднетерапевтической дозе предыдущего продукта, а не о минимальной дозе).

0,1 % или 1/1000 является коэффициентом запаса, т.е. предполагается, что если в последующий продукт попадет не более 1/1000 доли предыдущего продукта, то это достаточно для безопасности пациента.

Возникают вопросы:

что такое «предыдущий продукт» и что такое «последующий продукт»?

Возможны различные размеры серий и различные дозировки активного ингредиента.

Это учитывается понятиями «*минимальная дневная* доза предыдущего продукта» и «*максимальная* дневная доза последующего продукта», взятыми по принципу наихудшего случая.

Больной принимает в сутки определенное количество лекарственного средства, причем разные больные могут принимать разное количество. Наихудшим случаем является прием максимального количества лекарственного средства, поскольку вместе с ним он примет максимальное количество остатков предыдущего продукта.

Этот предыдущий продукт также может быть предназначен для приема разными суточными дозами. Наихудшим случаем является минимальная доза предыдущего продукта, поскольку меньшее количество обнаружить при отборе проб труднее, чем большее.

Введем обозначения:

*LDD* – минимальная дневная доза (*Lowest Daily Dose*) предшествующего продукта, мг;

*D* – предельно допустимая масса предшествующего продукта в максимальной дневной дозе последующего продукта, мг;

*N<sub>1</sub>* – наименьший размер серии последующего продукта (например, таблеток), шт.;

*N<sub>2</sub>* – максимальное число дозированных форм (например, таблеток) в дневной дозе, шт.;

*E* – масса предшествующего продукта во всей серии последующего продукта, мг;

*F* – предельно допустимая масса остатков в пробе, мг;

*F<sub>факт</sub>* – фактическая масса остатков в пробе, мг.

*R* – эффективность метода отбора проб.

Аттестация метода очистки сводится к определению предельно допустимого количества (массы) остатков в пробе  $F$  расчетным путем, определению фактического количества остатков во взятой пробе  $F_{\text{факт}}$  и сравнении двух этих величин.

Если  $F_{\text{факт}} < F$ , то метод очистки может быть аттестован. Величина  $F_{\text{факт}}$  определяется путем отбора и анализа проб (см. ниже), величина  $F$  является расчетной.

#### Последовательность расчета величины $F$

1. Определяется минимальная дневная доза предшествующего продукта  $LDD$ , мг как произведение минимальной дозы в дозированной форме (наименьшая эффективность) на минимальное число форм, принимаемых в сутки.

2. Определяется предельно допустимая масса предшествующего продукта в максимальной дневной дозе последующего продукта, мг:

$$D = 0,001LDD.$$

3. Определяется число дневных доз в серии последующей продукции для наихудшего случая:

$$N = N_1/N_2.$$

Это будет наихудший случай по двум причинам:

- при наименьшем размере серии последующей продукции в отдельную дозированную форму попадет наибольшее количество остатков (загрязнений);

- при приеме максимального количества дозированных форм пациент примет в день максимальное количество загрязнений.

В каждой из этих доз должно быть не более  $D$  мг предшествующего продукта.

#### 4. Рассчитывается величина $E$ .

Во всей серии последующего продукта может содержаться не более

$$E = D \times N \text{ мг предыдущего продукта.}$$

Эта величина  $E$  является предельно допустимым значением всех остатков предыдущего продукта на всем оборудовании после проведения очистки.

Аттестация процесса очистки заключается в подтверждении того, что суммарные остатки предыдущего продукта на всех поверхностях оборудования, контактирующих с продуктом, для данного метода и данного продукта не превышают величины  $E$ . Принимается допущение, что эти остатки полностью переносятся на следующую серию и распределяются в ней равномерно.

$E$  – это теоретическая величина, предполагающая, что метод отбора проб имеет эффективность 100 %, т.е. данным методом в данном месте собираются все загрязнения полностью. В действительности это не так. Метод отбора проб имеет ограниченную эффективность, т.е. позволяет собрать в определенном месте не все загрязнения, а только их часть.

Таким образом, недостаточно определить предельно допустимое значение остатков загрязнений *на оборудовании*. Это – абстрактная величина, «вещь в себе», выражаясь философским языком. Реальная величина, «вещь для нас» – это предельно допустимое значение остатков в пробе  $F$ . Ее можно проверить в эксперименте. Она всегда меньше величины  $E$ .

#### 5. Рассчитывается величина $F$ .

Различие между величинами  $E$  и  $F$  учитывается коэффициентом эффективности метода отбора проб  $R$ :

$$F = E \times R \times 100 \text{ \%}.$$

### 8.3. Определение эффективности метода отбора проб $R$

Для того чтобы оценить присутствие (или отсутствие) какого-либо вещества на поверхности, нужно взять пробу с поверхности. Если данное вещество присутствует в пределах, превышающих допустимые, то очистка проведена неудовлетворительно.

А если метод отбора проб не гарантирует, что находящееся на поверхности вещество будет взято при отборе пробы? Если вообще данный метод отбора проб способен только в некоторых случаях отобрать пробу присутствующего на поверхности вещества?

Тогда результат аттестации будет ложным. Загрязненная поверхность будет оценена как чистая из-за неправильного отбора проб.

Поэтому очень важным этапом аттестации процесса очистки является проверка эффективности метода отбора проб.

Оценка эффективности метода отбора проб может быть выполнена следующим образом:

- на пластину наносится определенное количество анализируемого вещества (например, остатка продукта);

- выполняется отбор пробы вещества с пластины методом мазка или смыва;

- проводится анализ пробы на предмет обнаружения данного вещества;

- процедура повторяется для получения статистически значимого материала;

- оценивается процент выявления вещества.

Данный метод имитирует отбор проб с поверхности оборудования отбором проб с контрольной пластины. Для того чтобы он дал корректные

результаты, пластины должны быть изготовлены из того же материала, что и поверхность оборудования и вообще условия адгезии материала к пластине и возможности отбора пробы с пластины должны быть максимально приближены к свойствам поверхности оборудования.

Руководство ВОЗ дает следующие критерии оценки эффективности метода отбора проб в зависимости от процента выявления вещества:

Хорошо .....	> 80 %
Удовлетворительно.....	> 50 %
Сомнительно.....	< 50 %

#### 8.4. Особенности расчета величины $F$ при отборе проб методом мазков

При этом методе отбор проб осуществляется не со всей поверхности, а с ее части. При этом предполагается, что загрязнения распределены по всей поверхности равномерно и мазок дает представительные данные. В действительности это не так, но мазок берется из наихудших мест, поэтому такое допущение возможно.

Обозначим площадь поверхности, с которой берутся мазки как  $S_1$ , а общую площадь поверхности оборудования, соприкасающуюся с продуктом, как  $S_2$ .

Тогда величина предельно допустимых остатков в пробе будет равна

$$F = E \times R \times S_1 / S_2.$$

Как указывалось выше, результаты фактического отбора проб  $F_{\text{факт}}$  при аттестации метода очистки должны быть меньше этого значения:

$$F_{\text{факт}} < F.$$

#### 9. Анализ проб

При анализе проб оцениваются наличие загрязнений в пробе и их количество. Методы анализа проб могут быть: *специфическими*, определяющими наименование загрязнения, и *общими*, указывающими на наличие загрязнений с количественной оценкой.

Примером специфического метода является хроматография, которая устанавливает химический состав вещества, а общего метода – анализ общего органического углерода в воде.

Для анализа проб используются следующие методы:

- **хроматографические** методы – имеют высокую чувствительность и специфичны;
- оценка **pH** – обладает высокой чувствительностью к ионам водорода, используется для обнаружения следов кислот и щелочей, применяемых при очистке оборудования;

– оценка **проводимости** – чувствительна к наличию ионов любой природы;

– анализ **общего органического углерода** (*Total Organic Carbon – TOC*) в воде позволяет обнаруживать органические загрязнения в исключительно малых концентрациях, до уровней *ppt* – одна часть (молекула) загрязнений на триллион частей (молекул) воды, но дают общую картину загрязнений без детализации до конкретного вещества;

– **ультрафиолетовая** спектроскопия – обладает специфичностью в определенной степени, но не дает количественной оценки;

– **ELISA** (*Enzyme-linked immuno sorbent assay* – метод обнаружения специфических антител или антигенов с помощью иммобилизованного на антигене или антителе фермента) – используется в производстве лекарственных средств биологической природы, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но дорог и трудоемок.

Хорошие результаты дает комбинация трех методов: **pH**, проводимости и анализа **ТОС**. Несколько лет назад появились анализаторы, показывающие проводимость воды и уровень **ТОС** одновременно (см. ниже). Они являются универсальным и объективным средством оценки уровня загрязнений.

#### 10. Аттестация методов очистки в других случаях

Иногда используется принцип «**10 ppm** постороннего вещества в продукте (или **10 мкг** загрязнения на **1 г** продукта)». Он может служить критерием наличия тяжелых металлов в исходных материалах.

Недостаточно установить значения предельно допустимых остатков, методы отбора и анализа проб только для **остатков продукта, сопутствующих материалов** и возможных **продуктов распада**. Нужно также проверку на наличие **следов моющих и дезинфицирующих средств**.

Для отбора и анализа проб требуется разработать методики или использовать существующие, показав их работоспособность.

#### 11. Когда следует проводить аттестацию?

Аттестация процессов очистки оборудования выполняется в случаях:

- ввода в эксплуатацию нового оборудования или процессов;
- изменений в номенклатуре продукции, в том числе в дозировке лекарственного средства;
- изменений в оборудовании или технологическом процессе, которые могут оказать влияние на эффективность очистки;

– изменений в методах очистки.

Для аттестации метода очистки необходимо получить удовлетворительные результаты для не менее чем **трех последовательно проведенных процессов очистки**. Если в одном из случаев результат оказался неудовлетворительным, то не следует искусственно увеличивать число контрольных проведенных очистки. В этом случае метод очистки не может быть аттестован, поскольку обнаруживаются превышения ПДК

загрязнений. Следует найти причину неудачи и изменить метод.

**Документация** по аттестации процесса очистки должна включать в себя первичные данные, результаты их обработки и заключение о выполнении (или невыполнении) установленных критериев.

Протокол аттестации очистки должен быть подписан исполнителями и утвержден руководителем службы обеспечения качества.

## Мнение производственника (рецензия на статью А.Е. Федотова)

*И.А. Герт, начальник отдела обеспечения качества ЗАО «Канонфарма продакшн», Москва*

В статье по аттестации процессов очистки мне все понятно, потому что все эти формулы выводила сама, когда не могла разобраться в сумбурной информации, которую давали лекторы на семинарах по GMP. Формулы свела в одну для облегчения расчетов.

Есть два практических момента, с помощью которых я облегчаю себе жизнь, чтобы количество валидационных операций не превышало количество производственных.

У нас большая номенклатура, поэтому каждый год (поскольку все время что-то осваиваем) я составляю обоснование плана валидации очистки, в котором выбирается критическое оборудование (максимальная площадь контакта) и наиболее критичные продукты, с точки зрения физико-химических свойств, для отмывки (растворимость, адгезионные свойства, гелеобразующие свойства и др.) и фармакологических свойств (наибольшее взаимодействие с другими лекарственными средствами, низкая терапевтическая доза, побочные эффекты и др.). При освоении новых препаратов проверяется вариант наихудшего случая для последующего продукта, т.е. необходимо ли пересчитывать критерии приемлемости. На основании этого анализа составляем программу, какое оборудование и после каких продуктов будем валидировать и, соответственно, какие методики нужно разработать и валидировать.

Для установления критериев приемлемости использую обе формулы «0,001% терапевтической дозы» и *10 ppm*, которая из концентраций окажется меньше, та и принимается за критерий приемлемости.

Для оценки количества остатков в смыве, стараемся разрабатывать спектрофотометрические методики (как самые быстрые). Количественно

вещество не определяем, готовим раствор предельно допустимой концентрации и сравниваем с испытуемым раствором.

Что касается детергентов и определения их остатков, то ПДК для детергентов с некоторых пор в нашей стране никто не определяет, а проведение этих исследований и разработка методик стоит приличных денег. Мы с микробиологом подвергли сомнению теорию (поскольку практических доказательств мы нигде не нашли) о необходимости сменности дезрастворов. Оценили риски и провели годовой мониторинг использования растворов перекиси водорода различных концентраций для очистки оборудования. Никаких изменений и ухудшений в производственной среде и продуктах выявлено не было, поэтому второй год пользуемся только этими растворами и этиловым спиртом. Отсутствие остатков перекиси доказывается легко.

В отношении моющего средства – за аксиому принимаю наличие гигиенического сертификата и утвержденной Санэпиднадзором инструкции по применению, подтверждающими безопасность использования в соответствии с правилами, описанными в инструкции. Когда мы моем этими средствами посуду, у нас же нет возможности подтвердить безопасность их применения. Я считаю такой подход хорошо сочетающимся с моим любимым принципом разумной целесообразности.

Проведенные нами валидации, неоднократно подтверждали правильность выбора продуктов и помогали совершенствовать процедуры очистки. Однако наличие человеческого фактора, даже при проведенных валидациях, не позволяет сократить объем мониторинга качества отмывки.