

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 3/2010

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений



**Бизнес-план – первый этап
создания производства**

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



ООО «ИНВАР-ПРОЕКТ»

Действует с 1991 г.

Чистые помещения и Правила GMP

Основные направления деятельности:

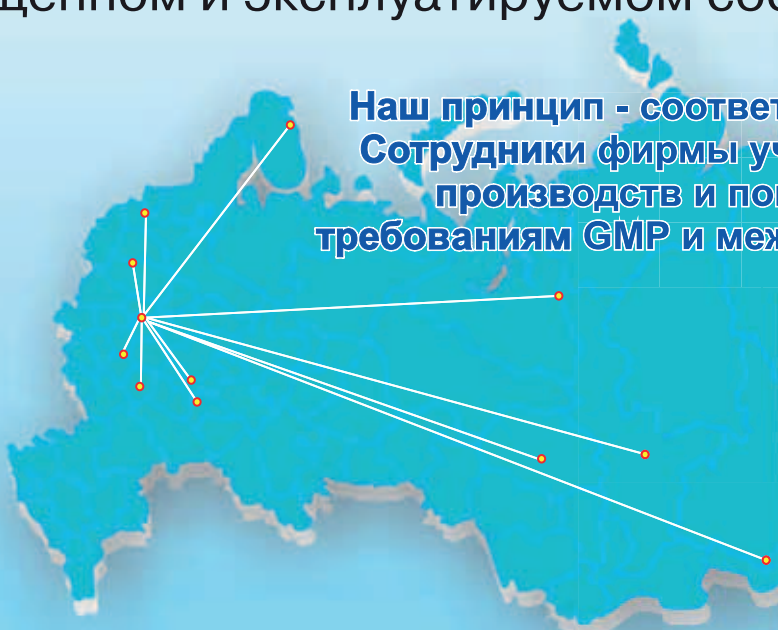
- **Проектирование** производств с чистыми помещениями;
- **Монтаж** чистых помещений и сдача объектов «под ключ»;
- **Аттестация** проектов, чистых помещений и оборудования;
 - **Поставка** приборов, материалов и оборудования;
 - **Обучение** специалистов



Деятельность фирмы основана на национальных и международных стандартах, в том числе GMP. Это необходимое условие для конкурентоспособности продукции как на внутреннем, так и на внешнем рынках. Фирма сотрудничает с ведущими отечественными и зарубежными специалистами.

В состав фирмы входит испытательная лаборатория чистых помещений, выполняющая аттестацию чистых помещений и оборудования по всему комплексу параметров в построенном, оснащем и эксплуатируемом состоянии.

Наш принцип - соответствие мировому уровню. Сотрудники фирмы участвуют в сертификации производств и помещений на соответствие требованиям GMP и международных стандартов.



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

Тел./факс: +7 499 156 2898, +7 495 777 7231

E-mail: invar@mail.cnt.ru www.invar-project.ru

№ 49 с начала издания
в 1992 г.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕКЦИЯ:

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

ЭКОНОМИКА И GMP

**А.Ю. Макарова,
В.Д. Якухина**
Бизнес-план в фармацевтической
промышленности.....3

ПОДГОТОВКА ВОДЫ

Т.Л. Лома
Методы получения воды очищенной
и воды для инъекций.....7

ЧИСТЫЕ ЗОНЫ

**Катинка Ульман,
Бенгт Лjungkvist,
Берит Рейнмюллер**
Конструирование зон
с HEPA-фильтрами
для предупреждения загрязнения
автоклавов и лиофильных сушилок
при открытых дверях.....13

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

ГОСТ Р 53699-2009
«Первичные упаковочные
материалы для лекарственных
средств. Частные требования по
применению ЮСТ Р 9001-2008
с учетом правил GMP».....17

ОБУЧЕНИЕ

Программа семинара АСИНКОМ
«Правила GMP Техника
чистых помещений. Задачи и опыт
внедрения».....31

INFORMATION

Companies that are on informativservice
of ASENMCO.....2

ECONOMICS AND GMP RULES

**A.Y. Makarova,
V.D. Yakukhina**
Business-plan in Pharmaceutical
industry3

WATER TREATMENT

T.L. Lomaya
Methods of treatment Purified water
and Water for injections.....7

CLEAN ZONES

**Catinka Ullman,
Bengt Ljungquist
and Berit Reinmüller**
Design of HEPA-filter units
in order to prevent airborne
contamination of autoclaves
and freeze-dryers when doors
are open.....13

STANDARDS

GOST R 53699-2009 «Primary
packaging materials for medicinal
products. Particular requirements
for the application of GOST R ISO
9001-2008, with reference to Good
Manufacturing Practice (GMP)».....17

TRAINING

Seminar on GMP
and Cleanrooms31

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

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «АРКТОС»	196240, г. Санкт-Петербург, Предпортовый 6-й пр., д. 6 т. (812) 329-53-68, ф. (812) 329-53-68. www.arktos.ru, sales@arktos.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ООО «Витавент»	Республика Башкортостан, 450022, Уфа, Бульвар Дуванский, д. 21, оф. 4. т./ф.(347) 256-14-83, (347) 256-14-89 www.vitavent.ru, vitavent@mail.ru	Проектирование и монтаж систем вентиляции и кондиционирования воздуха
ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова	143422, Московская обл., Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее т. (495) 635-45-45, ф. 630-15-68. www.biomedm.ru, biomedm@biomedm.ru	Производство иммунобиологической продукции
ОАО «МОСЭЛЕКТРОПРОЕКТ»	127299, Москва ул. Космонавта Волкова д.12 т. (495) 708-22-59, 708-23-49, ф. (495) 708-26-29 www.mosep.ru, info@mosep.ru	Проектирование промышленных объектов
Представительство фирмы GEА в Москве	105094, г. Москва, Семеновский вал, д. 6/1 т. (495) 956-66-74, 956-33-34, ф. 956-15-72 www.geagkm.ru, gem@geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
ЗАО «Гедон Рихтер РУС»	140342, Московская обл., Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40. т. (495) 788-86-30. www.rg-rus.ru, moscow@rg-rus.ru	Производство лекарственных средств
ООО «Диамед»	123182, г. Москва, ул. Живописная, 46 т/ф. (499) 193-11-75, 190-95-05, 190-58-32 www.diamed-kits.ru, diamed-tt@umail.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
ООО «Инвар-проект»	127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4 т/ф. (499) 156-28-98, (495) 777-72-31 www.invar-project.ru, 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 т. (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 область, г. Королев, ул. Ленина, д. 4а т/ф. (495) 513-75-22, 513-84-14, ф. 513-85-30 www.energia.ru, mail@rsce.ru	Ракетно-космическая корпорация
ФГУП Курская биофабрика «БИОК»	305004, г. Курск, ул. С. Разина, 5 т. (4712) 22-43-84, ф. 56-11-96. www.biok.ru, marketing@biok.ru	Производство лекарственных средств
ООО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313, Челябинская область, г. Миасс, Тургоякское шоссе, 2/16 т/ф. (3513) 24-25-46, 29-86-85 www.laminar.ru, laminar@laminar.ru	Проектирование, производство, поставка, монтаж, валидация чистых помещений
ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111116, г. Москва, Энергетический проезд, 6 т. (495) 362-74-75, 362-78-25, ф. 234-19-77 www.mediana-filter.ru, info@mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
ООО «НПП «АВИВАК»	188502, Ленинградская обл., Ломоносовский р-н, д. Горбунки т. (812) 346-58-53, 346 5884	Разработка биологических препаратов для профилактики инфекционных болезней птиц и промышленное производство живых и инактивированных вакцин для птицеводства
ООО НПФ «Технофильтр»	г. Владимир, ул. Большая Нижегородская, д. 77 т. (4922) 23-48-47, 42-00-73 www.technofilter.ru, technofilter@mail.ru	Разработка и изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе
ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2 т. (495) 482-42-45, ф. 482-27-01. www.folter.ru, folter@folter.ru	Производство воздушных фильтров
ООО «САМПО»	194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8 т/ф. (812) 550-41-41 www.sampoclear.ru, info@sampoclear.ru,mailto:sampocom@mail.wplus.net	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
ООО «ФармБиоЛайн»	119121, г. Москва, 4-й Ростовский переулок, д. 1/2 т. (495) 937-43-05, 937-91-42, ф. 248-14-72 www.farmbioline.fi, farmbioline@mail.ru	Поставка стерилизаторов, дистилляторов и другого оборудования

Бизнес-план в фармацевтической промышленности

А.Ю. Макарова, руководитель отдела Бизнес-планирования Kelis Consulting

В.Д. Якухина, главный технолог ООО «Инвар-проект»

Последние изменения к составу проектной документации исключили требования к разработке технико-экономического обоснования проекта (ТЭО). Оценка экономической эффективности разработанного проекта раньше была одним из условий прохождения экспертизы.

Сегодня же проектировщикам нет необходимости доказывать целесообразность разработанных проектных решений с точки зрения экономической эффективности. Можно много рассуждать на тему, что GMP это очень дорого или не очень, но только специалист, имеется в виду технический специалист, сумеет оценить целесообразность предлагаемых технических решений, их необходимость и обоснованность. При этом вопросы экономической эффективности: объем инвестиций, сроки реализации проекта, возврата и наращивания капитала, остаются в стороне. А именно они прежде всего интересуют потенциальных инвесторов. Инвестора интересует прежде всего финансовая сторона вопроса. Основную формулу рынка «*Деньги–Товар–Деньги*» никто не отменял. Естественно, что любой инвестор ожидает возврата денег как можно раньше. Производство лекарственных средств является затратным во всех отношениях: требуется немало ресурсов денег и времени, а для современного фармацевтического предприятия также большое значение имеет и наличие подготовленного персонала, обученного правилам работы по GMP.

И вот тут-то возникает необходимость планирования, реализации плана, контроля и оперативного регулирования выполнения плана.

В настоящее время практика бизнес-планирования широко внедрилась практически во всех отрасли России. Появилось много публикаций и рекомендаций по разработке бизнес-планов, как в отечественной так и в иностранной литературе. Вместе с тем, эти материалы не отражают отраслевой специфики планирования, в том числе и в сфере фармацевтического производства. Число публикаций по вопросам бизнес-планирования в фармацевтической промышленности крайне ограничено.

Бизнес-план требуется для предоставления проекта потенциальному инвестору (институциональному, частному, государственному

или кредитному институту) для получения финансирования в виде инвестиций или заемных денежных средств.

Цель инвестирования – получение максимальной возможной доходности при данном уровне рисков проекта. Принятие решения относительно инвестирования всегда основано на рассмотрении двух параметров проекта – доходности и уровня его рисков, т.е. при равных рисках приоритетным будет тот проект, который обеспечивает большую доходность, или, наоборот, при сравнимых уровнях доходности более предпочтителен тот проект, который показывает наибольшую устойчивость к рискам.

Сегодня на фармрынке сформировалась новая группа покупателей лекарственных средств в лице администраторов и финансистов, которые руководствуются при выборе препаратов такими критериями, как цена, качество и спрос. И перед производителями встает вопрос, как соответствовать этим требованиям и как сделать проект привлекательным для инвесторов.

Поэтому мы сочли возможным поделиться нашим опытом разработки бизнес-плана нового строительства фармацевтического предприятия.

Прежде всего нами была разработана концепция производства готовых лекарственных средств в соответствии с требованиями правил GMP ЕС, определена сметная стоимость строительства.

Привлекательность целевых рынков и перспективы реализации

Номенклатура была представлена инфузионными растворами, инъекционными растворами, рядом твердых лекарственных форм – брендированными дженериками.

Миссией нового предприятия станет обеспечение стабильного производства лекарственных препаратов согласно заявленной номенклатуре по достаточно низким социально значимым ценам, что позволит снизить зависимость от аналогичной импортной фармацевтической продукции, а также позиционировать продукцию предприятия в перечне социально значимых товаров первой необходимости.

* Данные для контакта с авторами:

А. Макарова, тел. (495) 786-39-91

В. Якухина, тел. (495) 777 72 31

Среди целей проекта следует отметить:

- ориентир на быстрое достижение соответствующих показателей по продажам;
- соответствие требованиям ГОСТ Р 52249 (GMP EC);
- приоритетное использование современного высокотехнологичного фармацевтического оборудования;
- гибкая ценовая политика;
- налаживание производства в перспективе собственных оригинальных лекарственных средств и формирование бренда компании в целом;
- развитие продаж, достижение их оптимального уровня в соответствии с нормативами и требованиями МСФО (международных стандартов финансовой отчетности);
- обеспечение надлежащего уровня доходности инвестиций.

Собственно бизнес-план

Бизнес-план описывает следующие аспекты:

- **бизнес-идею проекта/модель прибыли:**



- о что является конечной целью/конечным результатом реализации проекта,
- о кто является потребителем продукта проекта,
- о обоснование востребованности продукта проекта,
- о конкурентные преимущества проекта;
- **план реализации бизнес-идеи:**
 - о технологический проект;
 - о организация логистики;
 - о организационная структура, штатное расписание;
 - о организация продвижения/маркетинга;
 - о организация продаж;
 - о план-график реализации проекта;
- **прогноз финансовых результатов проекта:**
 - о расчет инвестиционных и операционных расходов;
 - о прогноз доходов;
 - о прогнозные отчеты движения денежных средств, прибылей и убытков, прогнозный баланс;

- о расчет показателей эффективности проекта (чистая приведенная стоимость, индекс прибыльности, внутренняя норма доходности, период окупаемости и др.).

Выполнен полный SWOT-анализ продукции и проекта.

SWOT – метод анализа в стратегическом планировании, заключающийся в разделении факторов и явлений на четыре категории: Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы).

Оценка эффективности проекта и рисков

Расчеты экономической эффективности строительства предприятия выполнены при следующих условиях (табл. 1) (NPV – чистая приведенная стоимость, сумма дисконтированных денежных потоков (поступлений и платежей) по проекту; IRR – внутренняя норма доходности, значение ставки дисконтирования, при которой значение чистой приведенной стоимости равно нулю; PI – индекс прибыльности, отражает возврат инвестиционных вложений; срок окупаемости – ожидаемый период возмещения первоначальных вложений из чистых денежных поступлений; дисконтированный срок окупаемости – срок окупаемости с учетом дисконтирования):

- применяемая ставка дисконтирования – 12 %;
- горизонт планирования – 20 лет, он выбран и согласован с инициатором с учетом сроков реализации проекта;
- принятые для расчета цены на лекарственные средства не превышают цен, указанных в государственном реестре цен

Таблица 1. Показатели и критерии эффективности проекта

Критерий эффективности проекта	Значение
Годовая ставка дисконтирования, %	12
NPV, млн руб.	562
IRR, %	14,91
PI	1,28
Срок окупаемости, лет	9
Дисконтированный срок окупаемости, лет	15
Инвестиции в проект, млн руб.	2 466
Дисконтированные инвестиции, млн руб.	2 031
Общая выручка, млн руб.	20 439
Чистая прибыль, млн руб.	9 184

на ЖНВЛС (жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств) и сложившихся на внутреннем рынке России.

Все расчеты по данному проекту выполнены в базовом сценарии. Очевидно, что данные показатели не могут быть привлекательны для инвестора. И тогда был проведен дополнительный анализ, найдены пути оптимизации и разработана в соответствии с МСФО вариативная финансовая модель, которая позволила моделировать различные сценарии развития предприятия.

В результате финансового моделирования для оценки доходности и рисков проекта в рамках разработки бизнес-плана были получены следующие результаты:

- проведен анализ структуры прибыли проекта по трем производственным линейкам (что создает прибыль и что ее разрушает) (рис. 1);
- проведен анализ структуры прибыли и рентабельности каждой позиции номенклатуры (рис. 2, 3);
- смоделирована оптимизация производственной программы, что позволило выявить существенный потенциал повышения доходности проекта и его устойчивости

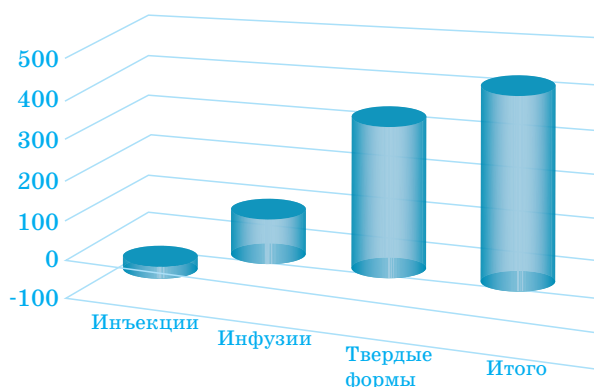


Рис. 1. Структура прибыли на 2020 год, млн руб.

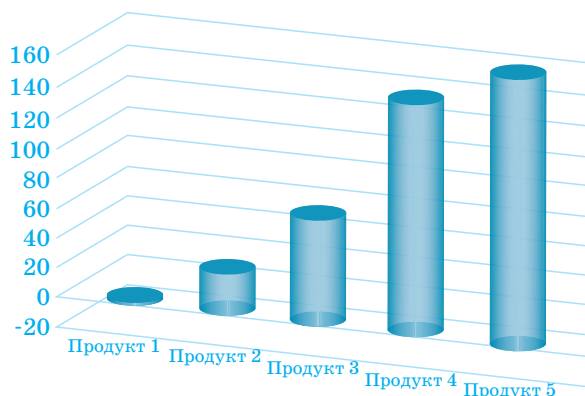


Рис. 2. Структура прибыли, твердые формы, млн руб.

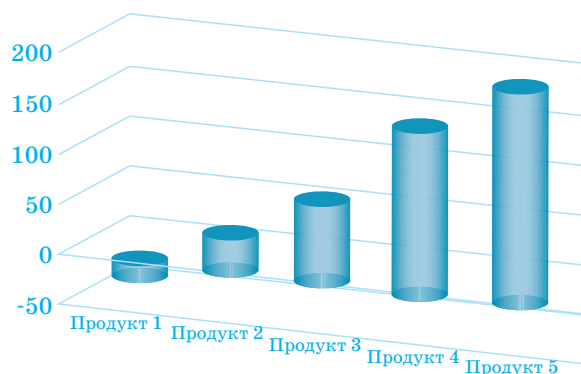


Рис. 3. Рентабельность продуктов, твердые формы, %

Таблица 2. Базовый сценарий

Критерий эффективности	Значение
Годовая ставка дисконтирования, %	18
NPV, млн руб.	873
IRR, %	21
PI	1,3
Срок окупаемости, лет	9
Дисконтированный срок окупаемости, лет	15
Инвестиции в проект, млн руб.	3 570
Дисконтированные инвестиции, млн руб.	3 060
Общая выручка, млн руб.	27 650
Чистая прибыль, млн руб.	12 184

Таблица 3. Увеличение объема выпуска твердых форм и инъекций в 2 раза

Критерий эффективности	Значение
Годовая ставка дисконтирования, %	18
NPV, млн руб.	4 908
IRR, %	36
PI	2,51
Срок окупаемости, лет	6
Дисконтированный срок окупаемости, лет	8
Инвестиции в проект, млн руб.	3 700
Дисконтированные инвестиции, млн руб.	3 151
Общая выручка, млн руб.	48 654
Чистая прибыль, млн руб.	25 928

Таблица 4. Базовый объем выпуска, но выпуск перераспределен по продуктам, а также изменены тип и объемность упаковок

Критерий эффективности	Значение
Годовая ставка дисконтирования, %	18
NPV, млн руб.	1 276
IRR, %	22,7
PI	1,4
Срок окупаемости, лет	8
Дисконтированный срок окупаемости, лет	13
Инвестиции в проект, млн руб.	2 463
Дисконтированные инвестиции, млн руб.	3 058
Общая выручка, млн руб.	29 081
Чистая прибыль, млн руб.	13 574

Таблица 5. Увеличен объем выпуска, выпуск перераспределен по продуктам, изменены тип и объемность упаковок

Критерий эффективности	Значение
Годовая ставка дисконтирования, %	18
NPV, млн руб.	5 360
IRR, %	38
PI	2,65
Срок окупаемости, лет	6
Дисконтированный срок окупаемости, лет	7
Инвестиции в проект, млн руб.	3 690
Дисконтированные инвестиции, млн руб.	3 144
Общая выручка, млн руб.	49 691
Чистая прибыль, млн руб.	27 341

к рискам. Сценарии моделировались посредством варьирования значений таких параметры производства как распределение загрузки производственных мощностей по различным продуктам, объем выпуска, объемность упаковки, тип упаковки для каждого продукта и др. Сценарии были основаны на различных допущениях относительно структуры и географии целевых рынков сбыта (табл. 2–5).

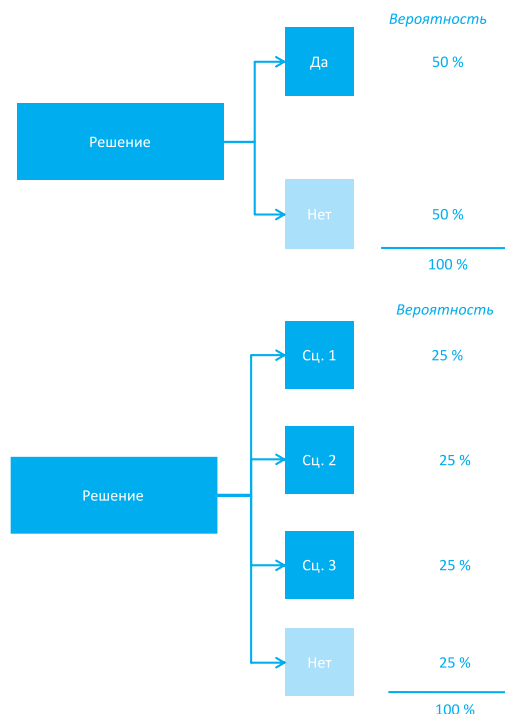
Выводы

Детальный предварительный финансово-экономический анализ проекта и сценарный анализ – это важные этапы при разработке бизнес-плана, позволяющие инициатору проекта и инвестору.

- Определить **границы рентабельности проекта** (оптимистичный, пессимистичный и реалистичный сценарии).
- Выявить **степень устойчивости проекта** к неблагоприятным воздействиям внешней среды.
- Выявить **ключевые внешние и внутренние параметры проекта**, изменение значений которых оказывает наиболее существенное влияние на финансовый результат проекта, с тем, чтобы эффективно контролировать риски проекта и управлять ими.
- Выявить **возможности оптимизации проекта** с точки зрения улучшения его финансового результата и снижения рисков.

Кроме того, когда Вы приносите инвестору один сценарий проекта, то ответ может быть «да»

или «нет». Предоставляя инвестору несколько вариантов, Вы не только доказываете тщательность подготовки проекта, но и снижаете вероятность ответа «нет» (это, конечно же, шутка).



Если вы затрудняетесь с составлением **бизнес плана**, если необходима подготовка его финансовой части, если требуется качественная проработка **бизнес плана предприятия**, **оценка инвестиционного проекта**, расчет и анализ нескольких его вариантов, **защита проекта перед инвестором** – обращайтесь к нам.

Методы получения воды очищенной и воды для инъекций

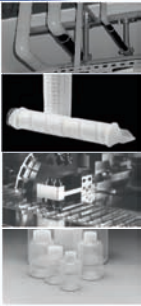
*Т.Л. Ломая, руководитель отдела проектов медицины и фармацевтики
ЗАО «НПК «Медиана-фильтр»*

ЗАО «НПК «Медиана-фильтр» – ведущее отечественное предприятие по производству систем подготовки воды высокой степени чистоты, включающему проектирование, разработку, изготовление, монтаж, наладку, испытание и под держку в э ксплуатации. Заказчики фирмы – многие предприятия электронной, фармацевтической и других отраслей промышленности России и за рубежом.

Сотрудники ЗАО «НПК «Медиана-фильтр» постоянно выступают на конференциях и семинарах АСИНКОМ. По просьбе читателей публикуем лекцию по данной тематике.

Вода для фармацевтических целей

- Вода очищенная
- Вода для инъекций
- Вода высокой степени очистки



www.MEDIANA-FILTER.RU

Российские фармакопейные статьи на воду

Российские нормативные документы
Основными документами в нашей стране, регламентирующими требования к воде для фармацевтических целей «ангро» ("Water in bulk"), на настоящий момент являются
ФС 42-2619-97 «Вода очищенная»,
ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций» .
Также имеются фармакопейные статьи на воду как готовую продукцию:
ФС 42-213-96 «Вода для инъекций в ампулах»,
ФС 42-2998-99 «Вода для инъекций во флаконах».




www.MEDIANA-FILTER.RU

Международные фармакопейные статьи на воду

В большинстве стран мира для оценки качества воды для фармацевтических целей наряду с национальными фармакопеями руководствуются :

- Европейской (EP),
- Американской (USP),
- Британской (BP)


фармакопеями, в которых наиболее полно представлены различные типы воды для фармацевтических целей.



www.MEDIANA-FILTER.RU

Вода очищенная

Вода очищенная (ВО)
Используется для производства и/или изготовления нестерильных ЛС, а также для получения пара, санитарной обработки, мытья тары и укупорки (за исключением финишного споласкивания при производстве и/или изготовлении стерильных ЛС), в лабораторной практике. На фармацевтическом производстве она является исходной при получении воды для инъекций.

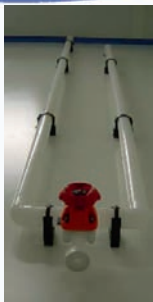


www.MEDIANA-FILTER.RU

Вода для инъекций

Вода для инъекций (ВДИ)

Используется для производства и/или изготовления стерильных ЛС, финишного споласкивания тары и укупорки, обработки систем приготовления, хранения и распределения, непосредственно контактирующих с конечной продукцией (при производстве стерильных ЛС).



Вода высокой степени очистки

Появление нового типа воды для фармацевтических целей было связано с возможностью ее использования как альтернативы ВДИ. В фармацевтической промышленности ВДИ используется для мытья поверхностей, соприкасающихся с продуктами, финишного ополаскивания, приготовления стерильных офтальмологических препаратов, препаратов для носа/ушей, поскольку считается, что ВО не обладает достаточно высоким качеством. В таких случаях рациональнее использовать воду высокой степени очистки, обладающую высокой химической и биологической чистотой, но полученной мембранными методами. Одним из способов ее получения является двухступенчатый обратный осмос в комбинации с другими методами, например: **электродеионизацией, ионным обменом и ультрафильтрацией.**

Нормируемые показатели воды для фарм. целей (сводная таблица)

Вода очищенная (ВО)

Фармакопейные Параметры	ед. измерения	USP ¹⁾	EP ²⁾
		ВО	ВО
ТОС	ppb	≤ 500	≤ 500
Проводимость	μS/cm	≤ 1.3 at 25°C	≤ 4.3 at 20°C
КОЕ	CFU/100мл	≤ 10 ³ 000	≤ 10 ³ 000
Эндотоксины	E.U./мл	≤ 0.25	≤ 0.25

Вода для инъекций (ВДИ)

Фармакопейные Параметры	ед. измерения	USP ¹⁾	EP ²⁾
		ВДИ	ВДИ
ТОС	ppb	≤ 500	≤ 500
Проводимость	μS/cm	≤ 1.3 (25°C)	≤ 1.1 (20°C)
КОЕ	CFU/100мл	≤ 10	≤ 10
Эндотоксины	E.U./мл	≤ 0.25	≤ 0.25

¹⁾ USP = United States Pharmacopoeia
²⁾ EP = European Pharmacopoeia

Методы получения ВО, ВВСО, ВДИ



Дистилляция (энергоемкий метод)

Обратный осмос (высокопроизводительный энергосэкономичный метод)

Ионный обмен (отсутствие технологических ограничений, реагентный метод)

Электродеионизация (альтернатива ионному обмену)

Методы получения ВО, ВВСО, ВДИ

	Вода очищенная	Вода высокоочищенная	Вода для инъекций
Россия ФС 42 26-19-97 ФС 42 26-20-97	Обратный осмос, дистилляция, ионный обмен		Обратный осмос, дистилляция
FDA, США	Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация		Обратный осмос, дистилляция
ЕМЕА, Евросоюз	Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация	Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация	Дистилляция

Стадии предварительной обработки воды

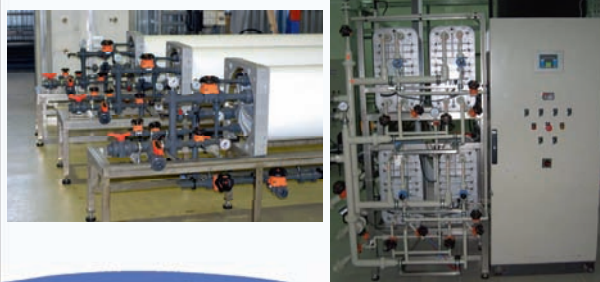
- Первичное фильтрование и фильтрование через многослойный фильтр (ультрафильтрация)
- Обезжелезивание
- Дехлорирование
- Умягчение
- Обеззараживание



Обратный осмос



Электродионизация



Деионизация (ионный обмен) на смолах



Многоколоночные дистилляционные установки для получения воды для инъекций и генераторы чистого пара

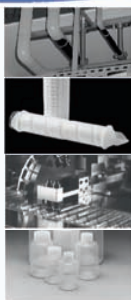


Системы хранения и распределения

Важнейшей задачей любой системы водоподготовки является не только получение воды соответствующего качества, но и обеспечение ее надлежащего хранения и распределения потребителям без изменения физико-химических и микробиологических показателей, включая апиrogenность (для инъекционной воды).

Хранение ВО и ВДИ:

1. ВО : условия обеспечивающие сохранение показателей воды очищенной.
2. ВДИ: холодное (3-7 °С), горячее (80-95 °С).



Системы хранения и распределения из высококачественных полимерных материалов

- Высококачественные пластики, поставляемые компанией Georg Fischer (Швейцария)
- Идеально гладкая поверхность
- Бесшовная сварка
- Применение Т-образных мембранных вентилях



Системы хранения и распределения из нержавеющей стали

Используется высококачественная нержавеющая сталь марки AISI 316L 1.4404/1.4435 с шероховатостью внутренней поверхности менее 0,8/0,6/0,4 мкм компании NEUMO (Германия).



Накопительные емкости



Хранение воды очищенной

Воду очищенную хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, обеспечивающих сохранение воды в пределах требований действующих нормативных документов и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Хранение и транспортировка «Воды очищенной» в соответствии с правилами и принципами GMP ЕС и подразумевает использование следующей схемы:

1. Циркуляционная петля из нержавеющей стали AISI 316L или полимерных материалов (полипропилен, PVDF).
2. Накопительная емкость из нержавеющей стали AISI 316L или высококачественного полимерного материала с системой душирования, фильтром дыхания 0,22 мкм.
3. УФ-лампы, стерилизующая фильтрация
4. Насосная группа из основного и резервного насоса для непрерывной циркуляции воды

Системы распределения

Системы распределения воды очищенной могут быть

- Холодными тупиковыми – в случае незначительного времени между производством и потреблением воды очищенной (не более 1 часа) и небольшом количестве точек ее потребления (не более двух)
- Горячими закольцованными – при необходимости потребления воды очищенной при высоких температурах или при большой протяженности системы распределения
- Холодными закольцованными – во всех остальных случаях

Критические параметры при хранении и распределении воды очищенной

- Температура
- Движение воды и ее скорость
- Давление
- Материалы трубопроводов и емкости для хранения

Накопительные емкости из нержавеющей стали



Хранение и распределение ВДИ

Емкость резервуара должна быть такой, чтобы выполнялись требования пользователя по максимальному одновременному потреблению воды

Система распределения ВДИ должна быть горячей закольцованная

Транспортировка и хранение «Воды для инъекций» осуществляется при температуре 85 - 90 °С и подразумевает использование следующей схемы:

- Циркуляционная петля из нержавеющей стали AISI 316L с шероховатостью не более 0,6 мкм с контролем сварных соединений
- Накопительная емкость эллипсоидного типа из нержавеющей стали AISI 316L с системой водоподогрева и контроля температуры
- Трубчатый теплообменник санитарного типа для охлаждения при водоразборе
- Насосная группа с магнитной муфтой из основного и резервного насоса для непрерывной циркуляции воды

Контролируемые параметры системы:

- Температура
- Давление
- Проводимость
- Расход
- Общий органический углерод

Проектирование элементов системы распределения воды для фарм. целей

1. Трубы должны иметь наклон, чтобы вода не застаивалась в них и чтобы их можно было легко опорожнить
2. Фитинги и соединения в санитарном исполнении
3. Использование подходящих материалов, таких как нержавеющая сталь AISI 316L, или специальных пластмасс (PP или PVDF)
4. Циркуляция воды (1,5 – 3 м/с)



ОАО «Свобода» (Procter&Gamble)



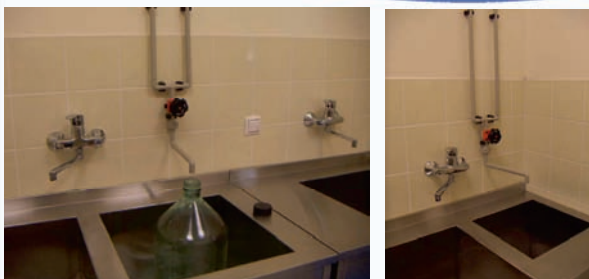
ОАО «Свобода» (Procter&Gamble)



ЗАО ФП «Техномедсервис»



Покровский завод биопрепаратов



НИИ Эпидемиологии



УП «Витебская биофабрика»



УП «Витебская биофабрика»



ОАО «Синтез» г. Курган



ФГУП «Курская биофабрика фирма БИОК»



Среди наших заказчиков:

1. KRKA-RUS (г. Истра Московской обл.)
2. ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск)
3. ЗАО «Верофарм» (г. Белгород)
4. Армавирская биофабрика
5. ЗАО «Пульмомед» (г. Москва)
6. ООО «Канонфармапродакшн» (г. Москва)
7. ЗАО «Партнер» (г. Москва и Московская обл.)
8. ФНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск)
9. ФНПП «Ретиноиды» (г. Москва)
10. ЗАО «ДИАФАРМ» (г. Москва)
11. НПФ «ГЕЛЬТЕК» (г. Москва)
12. ЗАО «ИНФРА» (г. Красноярск)
13. ЗАО «Эколаб» (Московская обл.)
14. ООО «РЕАМЕД» (г. Москва)
15. Smith Klein Biotem БИОМЕД (г. Петрово-Дальнее)
16. Гомеопатический концерн «ЭДАС» (г. Москва)
17. Фармацевтическая фабрика «Северная звезда» (г. Санкт Петербург)
18. ООО «БиоИод» (г. Киров)
19. ЗАО «НИТА-ФАРМ» (г. Саратов)
20. ООО «Иммунофарм» (пос. Оболенск)
21. ООО «Байкалфарм» (г. Улан-Удэ)
22. ЗАО «Эвалар» (г. Бийск)
23. ОАО «Дальхимфарм» (г. Хабаровск)

Среди наших заказчиков:

24. ООО «Полисинтез» - (г. Белгород)
25. ООО «Гритвак» (Московская обл.)
26. ООО «Компания ДЕКО» (Тверская обл.)
27. ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (г. Екатеринбург)
28. ООО «МНПК «Биотики» (г. Москва)
29. ООО «Славянская аптека» (Владимирская обл.)
30. ЗАО «Норбиофарм» (Владимирская обл.)
31. ООО «Лексирь» (г. Киров)
32. ЗАО ФП «Техномедсервис» (г. Москва)
33. ОАО «Московская Фармацевтическая фабрика» (г. Москва)
34. ООО «Барнаульский завод медпрепаратов»
35. ЗАО «ФП Оболенское» (Московская обл.)
36. ФГУП «Курская биофабрика – Фирма БИОК» (г. Курск)
37. ГУП «Сахамедпром» (Саха-Фармация), (г. Якутск)
38. ОАО «Синтез» (г. Курган)
39. ОАО «Биохимик» (г. Саранск)
40. ПП «Витебская биофабрика» (г. Витебск, Беларусь)
41. Филиал НПО «Материя Медика Холдинг» (г. Челябинск)
42. ЗАО «Биофарм» (г. Москва, Зеленоград)
43. Покровский Завод биопрепаратов (п. Волынский)
44. ЗАО «Фарм-Синтез» (Москва и Московская обл.)
45. ООО «Технология лекарств» (г. Москва)
46. ЗАО «МираксБиофарма» (г. Москва)

и многие другие

Конструирование зон с HEPA-фильтрами для предупреждения загрязнения автоклавов и лиофильных сушилок при открытых дверях

Catinka Ullman, Bengt Ljungquist, Berit Reinmüller,
AstraZeneca, Sweden Operation
KTH, Building Services Engineering, Stockholm, Sweden*

Температура внутри автоклавов и лиофильных сушилок, применяемых в производстве лекарственных средств, как правило, отличается от температуры окружающего воздуха при их загрузке и выгрузке, что вызывает движение потоков воздуха из помещения через открытые двери и создает риск загрязнений. Для сведения этих рисков к минимуму применяются устройства с высокоэффективными фильтрами (HEPA), располагаемые над дверными проемами и обеспечивающие защиту с помощью чистого воздуха. В статье рассматриваются критерии конструирования для обеспечения требуемого потока воздуха от HEPA-фильтров и приводятся результаты исследования рискованных ситуаций, как при наличии, так и при отсутствии этих потоков.

При загрузке и разгрузке автоклавов и лиофильных сушилок возможно попадание в них воздуха из помещения, особенно при ручных операциях.

Риск загрязнений может появиться из-за движения воздуха и распространения загрязнений. Для сведения этого риска к минимуму над дверями устанавливаются HEPA-фильтры, которые должны, как минимум, покрывать зону перемещения двери при ее открывании и подавать чистый воздух, защищающий внутреннюю часть двери и открытый проем автоклава или лиофильной сушилки. Для защиты проемов площадь поперечного сечения потока воздуха от HEPA-фильтров должна быть больше, чем площадь сечения над проемами.

Нормативные требования к использованию таких фильтров при производстве стерильных лекарственных средств (асептическое производство) приведен в руководствах FDA [1] и EU GMP [2].

Потоки воздуха через дверные проемы

Причиной появления потоков воздуха является, как правило, сочетание различия в плотности воздуха, принудительная вентиляция, движение персонала через проемы и движения самой двери. Различие в плотности потоков воздуха вызывается в большинстве практических ситуаций различием температур.

При незначительном различии температур поток воздуха через проем может быть оценен только приблизительно по отношению, описывающему плотность потока. При более высоких температурах ($>4\text{ }^{\circ}\text{C}$) оценка будет более точной. Теоретический профиль скоростей воздуха через проем двери при различных температурах показан условно на рис. 1.

Расход воздуха в каждом направлении через половину дверного проема может быть вычислен по уравнению:

$$Q = CW_3 H_E g \frac{\Delta\rho}{\rho_F}, \quad (1)$$

где C – расходный коэффициент;
 W – ширина дверного проема, м;
 H – высота двери, м;
 g – ускорение свободного падения, м/с²;
 $\Delta\rho$ – разница плотностей холодной и теплого воздуха, кг/м³;
 ρ – средняя плотность, кг/м³.

Коэффициент расхода [4, 5, 11] зависит от разницы температур в помещениях. При больших различиях (40–80 °C) C повышается до 0,6–0,8, но при малых различиях (например, менее 10 °C) он находится на уровне 0,45. Это значение следует сравнивать с экспериментальной величиной 0,8 [3] для разницы температур 1–10 °C.

* Данные для контакта с авторами:

Catinka Ullmann, AstraZeneca, Sweden Operations, SE-151 85 Södertälje, Sweden.
Тел.: +46 8 553 26000. E-mail: catinka.ullmann@astrazeneca.com

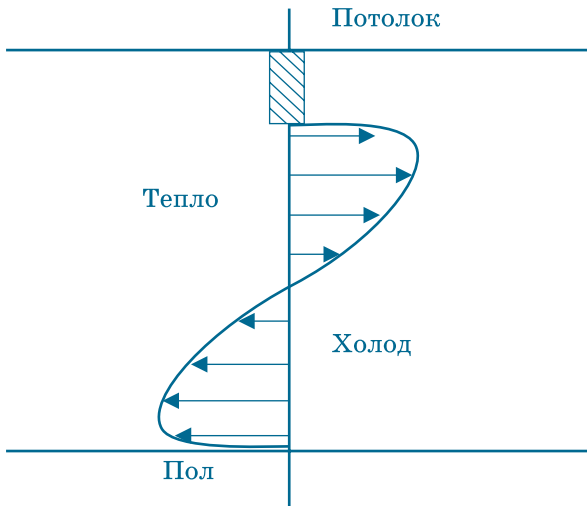


Рис. 1. Теоретический профиль скоростей воздуха через проем двери при различных температурах воздуха по разные стороны двери

Обзор теоретических моделей потоков воздуха через большие отверстия и результатов экспериментов [12] показал, что значения коэффициента C находились в пределах 0,4–0,8. Значение примерно 0,65 используется во многих источниках для открытой двери и соответствует теоретическим построениям.

Используя уравнение состояния идеального газа, уравнение 1 для плотности может быть выражено как функция температуры:

$$\frac{\Delta\rho}{\rho} = \frac{2\Delta T}{T_E + T_F}, \quad (2)$$

где ΔT – разница температур, К;
 T_E – температура, К;
 T_F – опорная температура, К.

Материалы и методы

При проведении исследований были выполнены две серии тестов: I и II.

Измерения в серии тестов I проводились для автоклавов и лиофильных сушилок для оценки расходного коэффициента C в уравнении 1.

Серия тестов II состояла в оценке рисков для лиофильных сушилок с однонаправленным потоком воздуха (unidirectional air flow – UDF) и HEPA-фильтром, защищающими дверной проем. Тесты выполнялись как при наличии работающей ламинарной зоны (зоны с однонаправленным потоком воздуха – UDF) с HEPA-фильтрами, так и при ее отсутствии, для оценки риска попадания загрязнений из окружающего воздуха.

Серия тестов I

Размеры дверного проема в камеру автоклава равны 0,7×0,7 м, для лиофильной сушилки –

1,35×1,65 м. Чтобы оценить влияние различных условий на результат, для автоклава были проведены два различных исследования: с присутствием загрузки в автоклаве и без нее. В каждом случае было проведено восемь тестов. Исследование лиофильной сушилки было проведено при пустой камере и состояло из четырех тестов.

Для каждого теста измерения проводились примерно в течение 30 мин и начинались в конце процесса, когда открывалась дверь автоклава или лиофильной сушилки.

При всех испытаниях температура воздуха в помещении была равна 22 °С.

Чтобы оценить расходный коэффициент, измерения температуры и скорости воздуха выполнялись перед проемами дверей камер автоклава и лиофильной сушилки. Была проведена визуализация потоков входящего и выходящего воздуха в проемах камер (перед проемами). Температура воздуха измерялась термопарами в вертикальной плоскости перед проемом (примерно в 5 см от проема). Расстояние до плоскости для измерений в автоклаве составляло 15–17,5 см, а в лиофильной сушилке – 40–50 см. Также измерялась температура воздуха в камере и в помещении. Скорость воздуха измерялась в зонах притока воздуха в камеру и выхода из нее с помощью теплового анемометра перед проемом.

Серия тестов II

Эта серия тестов выполнялась на лиофильной сушилке, предназначенной для асептического приготовления стерильной продукции. Загрузка сушилки выполнялась вручную в большой ламинарной зоне с вертикальным потоком.

Размеры дверного проема составляли 1,94×1,53 м (ширина × высота), размеры ламинарной зоны – 3,66×2,14 м и были достаточными для покрытия всего пространства движения двери. Леофильная сушилка имела две двери: наружную и внутреннюю. При испытаниях обе двери были полностью открытыми. При нормальной работе внутренняя дверь закрыта и открыто только маленькое отверстие в двери, чтобы выполнять загрузку каждой полки.

Ламинарная зона имела жесткие боковые стенки для обеспечения вертикальности потока воздуха в пределах чистой зоны. Средняя скорость потока воздуха от ламинарной установки была 0,43 м/с, равно расходу воздуха 3,4 м³/с.

Разность температур воздуха в камере и в помещении составляла 18 °С. Температура воздуха в помещении была равна 20 °С.

Тест состоял в визуализации движения воздуха, измерении скорости воздуха и оценке риска с помощью метода ограничения рис-

ка (*method of limitation of risks – LR-метод*). Испытания проводились для двух различных условий: при работающей и при выключенной ламинарной зоне. Использовались два счетчика частиц. Один пробоотборник размещался в зоне входящего в камеру воздуха, а другой пробоотборник – в зоне выходящего воздуха.

LR-метод разработан Ljungqvist и Reinmüller [8] и является надежным методом оценки микробиологической безопасности. Метод является инженерным инструментом и очень полезен при оценке рисков, с его помощью можно получить информацию о слабых местах и определить критические контрольные точки. Используя результаты визуализации потоков воздуха и данные о счете частиц, можно выполнить расчет факторов риска. Величина фактора риска позволяет определить место рискованной ситуации. Анализ следует проводить при имитации технологического процесса.

Краткое описание LR-метода

1. На первом этапе следует выполнить визуализацию потоков воздуха, чтобы обнаружить критические зоны с вихрями или турбулентностями в пределах чистой зоны.

2. На втором этапе нужно выполнить тест с применением генератора аэрозоль. Пробоотборник счетчика частиц устанавливается в критической зоне, и измерения проводятся при генерировании частиц с распространением их в окружающем воздухе. Концентрация этих частиц должна быть более 300 000 частиц с размером $\geq 0,5$ мкм в 1 фут³.

3. Третий и последний этап состоит в оценке риска и вычислении фактора риска, который равен отношению полученной концентрации частиц в критической зоне к концентрации генерируемых частиц в окружающую среду.

Если фактор риска будет менее 10^{-4} (0,01%), то риск микробного загрязнения из окружающей среды из воздуха для обычных процессов производства отсутствует [8].

Целью исследований был анализ рисков, вызываемых потоками воздуха через открытую дверь камеры. Были проведены три теста.

1. Генерирование частиц снаружи ламинарной зоны (рис. 2).

2. Имитация загрузки лиофильной сушилки. Частицы выделялись только персоналом, одетым в одежду для зон А/В (рис. 3).

3. Генерирование частиц на расстоянии 30 см от открытой двери лиофильной сушилки (рис. 4).

Результаты

Серия тестов I

Температура выходящего воздуха была выше, чем температура воздуха в камере. Это

объясняется тем, что термопара в камере была расположена вблизи входящего потока воздуха. При загруженной камере температура выходящего воздуха в конце измерений была выше по сравнению с пустой камерой. При не-

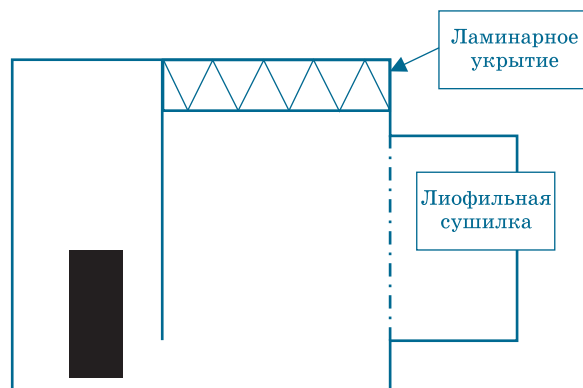


Рис. 2. Тест № 1. Генерирование частиц снаружи ламинарной зоны (отмечено черным цветом)

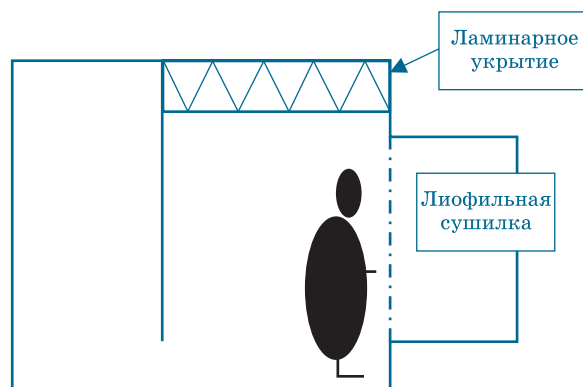


Рис. 3. Тест № 2. Имитация загрузки в лиофильную сушилку. Частицы выделяются только персоналом, одетым в одежду для чистых помещений зон А/В (отмечено черным цветом)

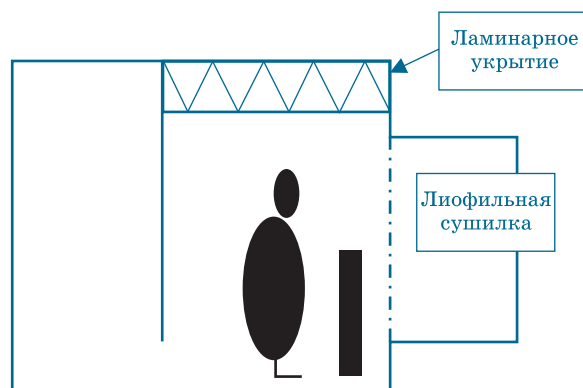


Рис. 4. Тест № 3. Генерирование частиц на расстоянии 30 см от открытой камеры лиофильной сушилки (отмечено черным цветом)

загруженной камере автоклава (рис. 5) после завершения процесса и открывания двери разница между температурами воздуха в камере и помещении составляла 80 °С и снизилась до 20 °С в течение 30 мин. При загруженной камере эта разница между температурами снизилась с 80 до 50 °С в течение 30 мин (рис. 6).

Для лиофильной сушилки эта разница между температурами составляла 30 °С в начале измерений и снизилась до 22 °С через 30 мин (рис. 7).

Измерения скорости и визуализация движения воздуха показали четкое распределение входящих и выходящих потоков через отверстия в автоклаве (рис. 8) и лиофильной сушилке (рис. 9). Входящий поток покрывает 75 % открытого сечения, а выходящий – 25 %. Этот результат получен для всех случаев, как для автоклава (загруженного и незагруженного), так и для лиофильной сушилки. Если температура в камере выше температуры в помещении, то выходящий поток воздуха из камеры идет в верхней части проема, а входящий поток – в нижней. В противоположном случае, т. е. когда температура воздуха в камере ниже температуры воздуха в помещении, потоки меняются местами. Это означает, что для автоклава выходящий поток воздуха будет в верхней части проема, а для лиофильной сушилки – в нижней.

По результатам эксперимента были рассчитаны значения расходов воздуха в обоих направлениях. Дано сравнение этих значений с теоретическими расходами воздуха внутрь и наружу камеры (полученными с помощью расходного коэффициента C , табл. 1).

Экспериментальные данные близки к теоретическим при расходном коэффициенте $C=0,5$.

Серия тестов II

Визуализация движения воздуха подтверждает результаты серии тестов I. Входящий из помещения в камеру лиофильной сушилки воздух идет в верхней части проема, а выходящий – в нижней. Входящий поток занимает 75 % проема, а выходящий – 25 %. Скорости движения воздуха имеют более высокие значения при работающей ламинарной зоне (рис. 10).

Корректный расчет фактора риска для теста № 2 (см. рис. 3), выполнить нельзя. В обоих случаях (при работающей и неработающей ламинарной зоне) требуемая концентрация 300 000 частиц/фут³ с размером $\geq 0,5$ мкм, генерируемых человеком в одежде для зон А/В, получена не была. Но сравнение измеренных концентраций частиц во входящем и выходящем потоках при имитации для работающей и неработающей ламинарной зоне показывает

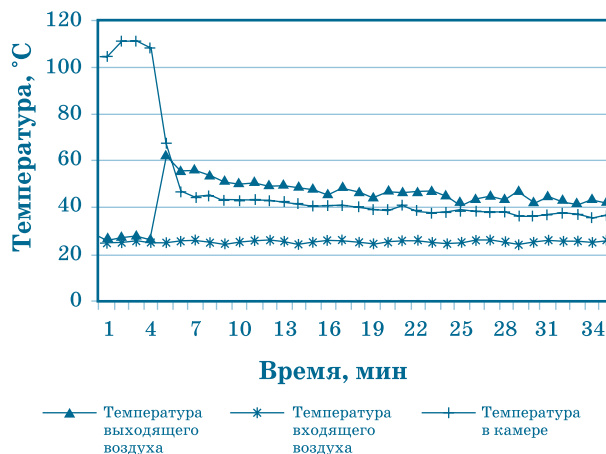


Рис. 5. Результаты измерений температуры входящего и выходящего воздуха для автоклава с пустой камерой. Дверь была открыта через 3 минуты

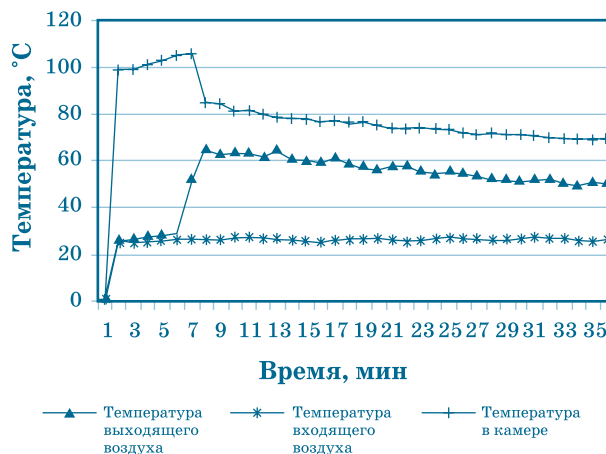


Рис. 6. Результаты измерений температуры входящего и выходящего воздуха для автоклава с загруженной камерой. Дверь была открыта через 6 минут



Рис. 7. Результаты измерений температуры входящего и выходящего воздуха для лиофильной сушилки. Дверь была открыта через 2 минуты



Рис. 8. Диаграмма скоростей воздуха (в начале измерений) и визуальная картина движения воздуха внутрь и наружу автоклава через открытый проем

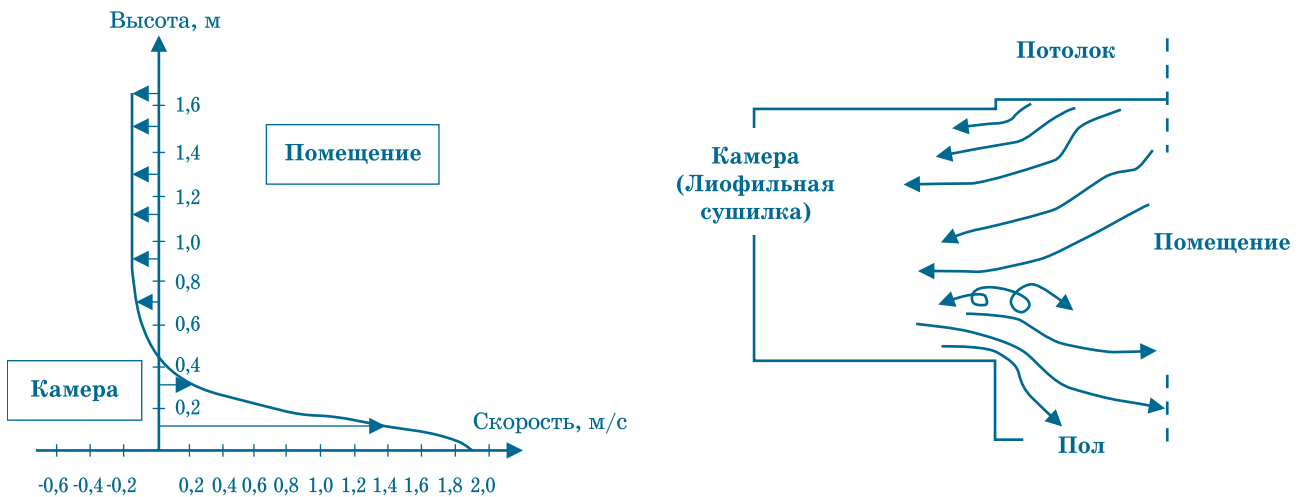


Рис. 9. Диаграмма скоростей воздуха (в начале измерений) и визуальная картина движения воздуха внутрь и наружу лиофильной сушилки через открытый проем

Таблица 1. Сравнение экспериментальных и теоретических значений расходов воздуха с расходными коэффициентами от 0,5 до 0,8

Случай	Экспериментальные расходы воздуха, м ³ /с		Теоретические расходы воздуха, м ³ /с	
	Внутри	Снаружи	$C_d=0,5$	$C_d=0,8$
Автоклав После открывания двери	0,11	0,08	0,11	0,17
Через 30 мин	0,08	0,06	0,08	0,13
Лиофильная сушилка После открывания двери	—*	0,52	0,49	0,78
Через 30 мин	—*	0,34	0,42	0,67

* Измерения затруднены из-за низких скоростей воздуха и сложности определения направления потока воздуха

существенное снижение риска при работающей ламинарной зоне.

Обсуждение результатов и заключение

Для открытых проемов дверей при различных температурах в камере и помещении можно сделать следующие выводы.

- Для автоклава с загрузкой и без нее существенное различие в скоростях и пото-

ках воздуха отсутствует, но отмечены различия температуры;

- Входящий поток воздуха занимает в три раза большую площадь сечения открытой двери, чем выходящий поток, из-за чего скорость выходящего потока в три раза выше скорости входящего потока.
- Если температура воздуха в камере выше, чем в помещении, то выходящий поток

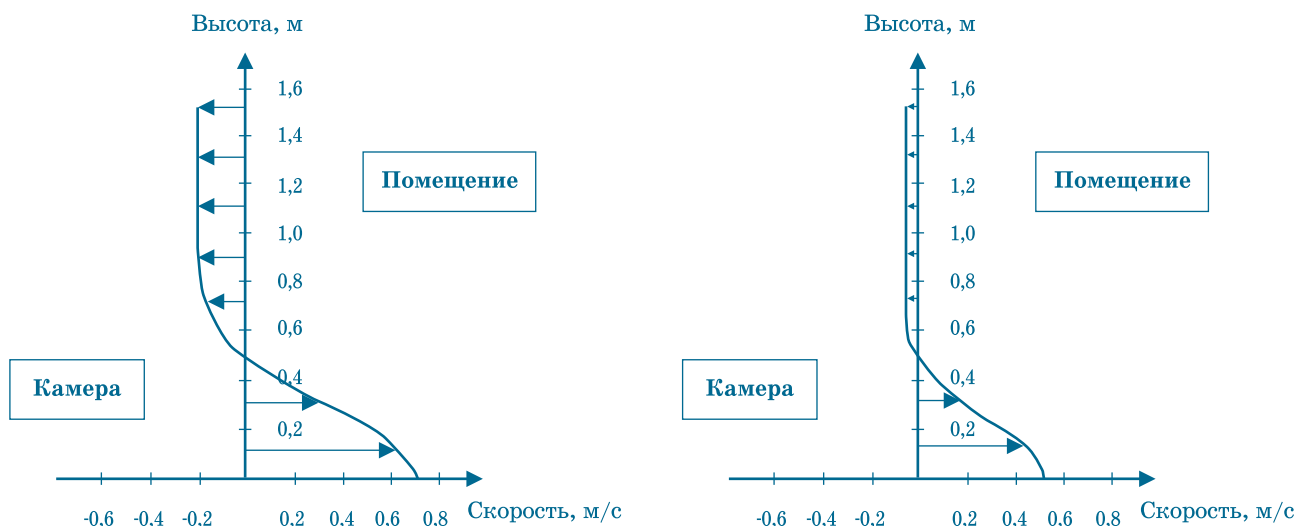


Рис. 10. Диаграмма скоростей воздуха для лиофильной сушилки в начале измерений (в проеме двери)

Таблица 2. Результаты теста с генерированием частиц и вычислением фактора риска при неработающей ламинарной зоне

Ламинарная зона выключена		
Место генерации частиц	Число частиц в потоке	Вычисленный фактор риска
Тест № 1 (см. рис. 2) генерирование частиц в зоне В непосредственно вблизи ламинарной зоны	$\geq 300\ 000$	≥ 1
Тест № 2 (см. рис. 3) имитация ручной загрузки лиофильной сушилки	39 101	Не применим
Тест № 3 (см. рис. 4) генерирование частиц в 30 см от открытого проема камеры	$\geq 300\ 000$	≥ 1

Таблица 3. Результаты теста с генерированием частиц и вычисление фактора риска при работающей ламинарной зоне

Ламинарная зона работает		
Место генерации частиц	Число частиц в потоке	Вычисленный фактор риска
Тест № 1 (см. рис. 2) генерирование частиц в зоне В непосредственно вблизи ламинарной зоны	0	$< 10^{-4}$
Тест № 2 (см. рис. 3) имитация ручной загрузки лиофильной сушилки	0	Не применим
Тест № 3 (см. рис. 4) генерирование частиц в 30 см от открытого проема камеры	3 692	$1,2 \times 10^{-2}$

идет в верхней части проема, а входящий – в нижней. Если температура воздуха в камере ниже, то картина меняется на противоположную.

- Расходный коэффициент C равен 0,5 при разнице температур от 20 до 80 °С. С помощью уравнений 1 и 2 можно легко вычислить расход воздуха через проем камеры.

Используя величину 0,5 расходного коэффициента можно вычислить расходы воздуха через открытые двери автоклавов и лиофильных сушилок при разнице температур с помещением от 20 до 80 °С.

Для обеспечения надежной защиты камер при открытых дверях расход воздуха ламинарной зоны должен быть больше, чем расход воздуха через открытый проем. Расход воздуха должен быть примерно на 10–20 % больше в зависимости от метода загрузки. Если загрузка выполняется вручную, то расход воздуха ламинарной зоной должен быть больше, чем для автоматической загрузки. Эти 10–20 % соответствуют значению расходного коэффициента 0,55–0,60.

Расход воздуха от ламинарной зоны над дверью лиофильной сушилки в серии тестов II составлял более 3,4 м³/с. Расчет по LR -методу показывает, что риск аэрозольного загрязнения при открытой двери значительно ниже при работающей ламинарной зоне, чем при выключенной.

Ламинарная зона (с HEPA-фильтрами) должна, по крайней мере, накрывать зону движения двери при ее открывании, и ее расход воздуха должен быть больше расхода воздуха через открытую дверь камеры из-за разницы температур. В этом случае расход воздуха через открытую дверь камеры из-за разницы температур может быть оценен как 0,5 м³/с по уравнениям 1 и 2 при расходном коэффициенте, равном 0,5. Можно отметить, что два эти условия были выполнены для ламинарной зоны, использовавшейся в серии тестов II.

Литература

1. FDA. Food and Drug Administration Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. Rockville, MD, 2004.
2. EU GMP. European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Vol. IV. EU Guide to Good Manufacturing Practice, Annex 1, Manufacture

of Sterile Medicinal Product, 1997 (revised 2003, 2008).

3. Shaw, B. H., and Whyte, W. Air Movement Through Doorways – The Influence of Temperature and its Control by Forced Airflow, *Building Services Engineering*, 1974, Vol. 42: 210–218.

4. Kiel, D. E., Wilson, W. J. Combining Door Swing Pumping with Density Driven Flow, *ASHRAE Transactions*, 1989, 95: Part 2.

5. Wilson, D. J., Kiel, D. E. Gravity Driven Counterflow Through an Open Door in a Sealed Room, *Building and Environment*, 1990, Vol. 25(4): 379–388.

6. Isfält, E., Ljungqvist, B., and Reinmüller, B. Simulation of Airflows and Dispersion of Contaminants Through Doorways in a Suite of Cleanrooms, *European Journal of Parenteral Sciences*, 1996. Vol. 1(3): 67–73.

7. Ljungqvist, B., and Reinmüller, B. Design of HEPA-filters Above Autoclaves and Freeze-dryers, *PDA Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology*, 1998, Vol. 52: 340–343.

8. Ljungqvist, B., and Reinmüller, B. *Practical Safety Ventilation in Pharmaceutical and Biotech Cleanrooms*, PDA, Bethesda, MD, DHI Publishing LLC, River Grove, IL, 2006.

9. Schulz, L. *Secondary Safety-Barrier Performance in Laboratory Ventilation, An Experimental Study*, Lic. Thesis, Document D:60:2001, Building Services Engineering, Chalmers University of Technology, 2001 (in Swedish).

10. Blomqvist, C. *Distribution of Ventilation Air and Heat by Buoyancy Forced Inside Buildings*, PhD. Thesis, Centre of Built Environment, University of Gävle and KTH, 2009.

11. Fritzsche, C., Lilienblum, W. Neue Messungen zur Bestimmung der Kälteverluste an Kühlraumtüren, *Kältetechnik – Klimatisierung*, 1968, Vol. 20(9) 279–286.

12. Etheridge, D., Sandberg, M. *Building Ventilation. Theory and Measurement*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1996.



Объединение компаний **“Миасский завод медицинского оборудования”** - **“Асептические медицинские системы”** (г. Миасс, Челябинская обл.) входит в число ведущих предприятий в России в области проектирования и производства чистых помещений и современной медицинской техники для высокоэффективной очистки воздуха.

Выполняемые работы

- ✓ генеральное проектирование и строительство объектов фармацевтической, микробиологической и электронной промышленности;
- ✓ генеральное проектирование и строительство объектов и лабораторий для работы с патогенными биологическими агентами IV-I групп опасности; концептуальное и рабочее проектирование комплексов чистых помещений;
- ✓ разработка и производство базовых изделий и комплексов чистых помещений как единых функционально-технологических модулей заводской готовности; помещений на объекте заказчика с соблюдением протоколов чистоты;
- ✓ проведение пусконаладочных работ и валидации (аттестации) комплексов чистых помещений на соответствие нормативной базе и утвержденной проектной документации; правилам эксплуатации инженерных систем комплексов чистых помещений;
- ✓ периодическая ревалидация комплексов чистых помещений;
- ✓ гарантийное и сервисное обслуживание.

Выпускаемая продукция

- модульные комплексы чистых помещений для оснащения:
 - ✓ лечебно-профилактических учреждений;
 - ✓ фармацевтических и микробиологических производств;
 - ✓ вивариев и питомников для SPF-животных;
 - ✓ лабораторий для работы с патогенными биологическими агентами IV-I групп опасности;
 - ✓ электронной и приборостроительной промышленности;
 - ✓ нано- и биотехнологических исследовательских лабораторий и производств.
- базовые изделия и системы для чистых помещений:
 - ✓ ограждающие конструкции;
 - ✓ двери и окна для чистых помещений;
 - ✓ передаточные окна (шлюзы);
 - ✓ центральные кондиционеры для приточных систем;
 - ✓ низкопрофильные вентиляционные установки для автономных вентиляционных систем и систем рециркуляции воздуха;
 - ✓ изолированные вентиляционные установки для вытяжных систем;
 - ✓ фильтро-вентиляторные модули;
 - ✓ воздухораспределители с HEPA- фильтрами;
 - ✓ элементы и регулирующая арматура вентиляционных систем;
 - ✓ системы управления инженерным оборудованием;
 - ✓ системы диспетчеризации, в том числе с удаленным доступом.
- специализированные базовые изделия для лабораторий и производств, работающих с патогенными биологическими агентами IV-I групп опасности:
 - ✓ герметичные стеновые и потолочные ограждающие конструкции;
 - ✓ герметичные двери;
 - ✓ передаточные окна с продувкой стерильным воздухом и двойной очисткой удаляемого воздуха на HEPA-фильтрах;
 - ✓ специальные воздухораспределители;
 - ✓ фильтровальные установки для удаления воздуха;
 - ✓ герметичные воздушные клапаны;
 - ✓ герметичные светильники.
- оборудование для лабораторий и производств:
 - ✓ стерильные ламинарные шкафы I и II класса безопасности;
 - ✓ безопасные вытяжные шкафы;
 - ✓ боксы для ПЦР-диагностики;
 - ✓ локальные чистые зоны;
 - ✓ боксы для отбора проб и взвешивания для фармацевтических производств;
 - ✓ рабочее место врача-патологоанатома;
 - ✓ рабочее место патогистолога.
- медицинская техника:
 - ✓ оборудование систем медицинского газоснабжения: клапанные системы, потолочные подъемные, поворотные, подъемно-поворотные консоли хирурга и анестезиолога, реанимационные и палатные консоли, контрольно-отключающие устройства, оборудование для кислородотерапии и аспирации;
 - ✓ передвижные реанимационные установки «Пеликан» для лечения больных с обширными ожогами и иммунодефицитными состояниями;
 - ✓ установки бесповязочного лечения длительно незаживающих ран и ожогов в управляемой абактериальной среде.

ГОСТ Р 53699–2009

«Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ГОСТ Р ИСО 9001–2008 с учетом правил GMP»

Данный стандарт является модифицированным по отношению к международному стандарту ИСО 15378:2006 «Первичные упаковочные материалы для медицинской продукции. Частные требования по применению ИСО 9001-2000 с учетом правил GMP» (ISO 15378:2006 «Primary packaging materials for medicinal products – Particular requirements for the application of ISO 9001:2000, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP)»).

Содержание стандарта

- 1. Область применения
- 2. Нормативные ссылки
- 3. Термины и определения
- 4. Система обеспечения качества
- 5. Ответственность руководства
- 6. Управление ресурсами
- 7. Процессы жизненного цикла продукции
- 8. Измерения, анализ и улучшение

Приложение А. Требования GMP к печатным материалам первичной упаковки

Приложение В. Требования к аттестации и контролю производства первичных упаковочных материалов

Приложение С. Анализ рисков при производстве первичных упаковочных материалов

Введение

Стандарт содержит требования ГОСТ Р ИСО 9001-2008.

В стандарте использованы следующие обозначения:

- пункты и подпункты, являющиеся цитатами из ГОСТ Р ИСО 9001-2008, даны в рамках;
- текст, выделенный курсивом, соответствует дополнительным требованиям GMP к материалам для первичной упаковки.

1. Область применения

Стандарт устанавливает требования к системе обеспечения качества при производстве первичных упаковочных материалов для лекарственных средств с учетом требований потребителя и нормативных документов.

4. Система обеспечения качества

4.1. Общие требования

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

4.1. Общие требования

Организация должна разработать, задокументировать, внедрить и поддерживать в рабо-

чем состоянии систему менеджмента качества, по стоянно улучшать ее результативность в соответствии с требованиями настоящего стандарта.

Организация должна:

- a) определять процессы, необходимые для системы менеджмента качества, и их применение во всей организации (1.2);
- b) определять последовательность и взаимодействие этих процессов;
- c) определять критерии и методы, необходимые для обеспечения результативности как при осуществлении этих процессов, так и при управлении ими;
- d) обеспечивать наличие ресурсов и информации, необходимых для поддержки этих процессов и их мониторинга;
- e) осуществлять мониторинг, измерение, там, где это возможно, и анализ этих процессов;
- f) принимать меры, необходимые для достижения запланированных результатов и постоянного улучшения этих процессов.

g) описать общую политику цели и подход к обеспечению качества продукции.

5. Ответственность руководства

5.1. Обязательства руководства

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

1.1. Обязательства руководства

Высшее руководство должно обеспечивать наличие свидетельств принятия своих обязательств по разработке и внедрению системы менеджмента качества, а также постоянному улучшению ее результативности посредством:

- a) доведения до сведения персонала организации важности выполнения требований потребителей, а также законодательных и обязательных требований;
- b) разработки политики в области качества;
- c) обеспечения разработки целей в области качества;

- d) проведения анализа со стороны руководства;
- e) обеспечения необходимыми ресурсами.

5.2. Ориентация на потребителя

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

5.2. Ориентация на потребителя

Высшее руководство должно обеспечивать определение и выполнение требований потребителей для повышения их удовлетворенности (7.2.1 и 8.2.1).

5.2.1. Аудиты со стороны потребителя

Организация должна разрешить потребителю или его представителям (по взаимному согласию) проводить аудиты для оценки системы менеджмента качества.

Основные требования потребителя к организации включают наличие необходимых помещений и оборудования, подготовленного персонала и процессов, построенных так, чтобы обеспечить безопасность продукции и исключить перекрестное загрязнение, которые обеспечивают стабильное производство продукции в соответствии с требованиями потребителя.

6. Управление ресурсами

6.1. Обеспечение ресурсами

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

6.1. Обеспечение ресурсами

Организация должна определить и обеспечивать ресурсы, требуемые:

- a) для внедрения и поддержания в рабочем состоянии системы менеджмента качества, а также постоянного повышения ее результативности;
- b) для повышения удовлетворенности потребителей путем выполнения их требований.

6.2. Персонал

6.2.1. Общие положения

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

6.2.1 Общие положения

Персонал, выполняющий работу, влияющую на соответствие продукции требованиям, должен быть компетентным на основе полученного образования, подготовки, навыков и опыта.

П р и м е ч а н и е. На соответствие продукции требованиям прямо или косвенно может влиять персонал, выполняющий любую работу в рамках системы менеджмента качества.

6.2.2. Компетентность, подготовка и осведомленность

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

6.2.2 Компетентность, подготовка и осведомленность

Организация должна:

- a) определять необходимую компетентность персонала, выполняющего работу, которая влияет на соответствие требованиям к качеству продукции;
- b) где это возможно, обеспечивать подготовку или предпринимать другие действия в целях достижения необходимой компетентности;
- c) оценивать результативность предпринятых мер;
- d) обеспечивать осведомленность своего персонала об актуальности и важности его деятельности и вкладе в достижение целей в области качества;
- e) поддерживать в рабочем состоянии соответствующие записи об образовании, подготовке, навыках и опыте (4.2.4).

6.2.2.1. Обучение по GMP

6.2.2.1.1. Следует организовать дополнительное обучение, которое должно проводиться регулярно и включать изучение принципов GMP, а также всех инспекций и факторов, влияющих на качество продукции и на систему обеспечения качества. Такое обучение должно включать рассмотрение:

- a) рисков загрязнения и перекрестного загрязнения;
- b) потенциальной опасности для конечного пользователя/пациента в случае загрязнения продукции;
- c) влияния любых отклонений от установленных инструкций, процессов или спецификаций на качество продукции для потребителя или конечного пользователя.

6.2.2.1.2. Особое внимание следует уделять обучению персонала, работающего в производстве стерильных материалов или материалов, предназначенных для последующей стерилизации.

6.2.2.1.3. Следует проводить специальное обучение по вопросам предотвращения микробиологического загрязнения и загрязнения частицами, а также потенциальной опасности таких загрязнений для пациента.

6.2.2.1.4. Повторное обучение должно осуществляться через установленные промежутки времени.

6.2.2.2. Временный персонал должен пройти обучение или находиться под наблюдением обученного персонала.

6.2.2.3. В случае привлечения консультантов по вопросам качества, следует вести их учет, включая данные об их квалификации и типах оказанных услуг.

7. Процессы жизненного цикла продукции

7.1. Планирование процессов жизненного цикла продукции

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

7.1. Планирование процессов жизненного цикла продукции

Организация должна планировать и разрабатывать процессы, необходимые для обеспечения жизненного цикла продукции. Планирование процессов жизненного цикла продукции должно быть согласовано с требованиями к другим процессам системы менеджмента качества (4.1).

При планировании процессов жизненного цикла продукции организация должна установить подходящим для нее образом:

- а) цели в области качества и требования к продукции;
- б) потребность в разработке процессов и документов, а также в обеспечении ресурса для конкретной продукции;
- в) необходимую деятельность по верификации и валидации, мониторингу, измерению, контролю и испытаниям для конкретной продукции, а также критерии приемки продукции.

7.1.1. Следует учитывать особенности непрерывных процессов выпуска первичных упаковочных материалов. Следует также предусмотреть порядок отбора и сохранения в надлежащих условиях архивных образцов продукции.

7.1.2. Организация должна проводить анализ риска на всех этапах жизненного цикла продукции и поддерживать соответствующую документацию в рабочем состоянии.

7.2. Процессы, связанные с потребителями

7.2.1. Определение требований, относящихся к продукции

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

7.2.1. Определение требований, относящихся к продукции

Организация должна определить:

- а) требования, установленные потребителями, включая требования к поставке и деятельности после поставки;
- б) требования, не определенные потребителем, но необходимые для конкретного или предполагаемого использования, когда оно известно;

с) законодательные и другие обязательные требования, применимые к продукции;

д) любые дополнительные требования, рассматриваемые организацией как необходимые.

Примечание. Деятельность после поставки может включать в себя действия по гарантийному обеспечению, контрактным обязательствам, таким как услуги по техническому обслуживанию, и дополнительные услуги, как утилизация или полное уничтожение.

7.2.1.1. Следует определить требования к продукции, включая характер изменений, при которых требуется обязательное уведомление.

7.2.1.2. Следует определить требования потребителя по предотвращению несанкционированного использования отходов первичных упаковочных материалов (включая образцы, полиграфические материалы, этикетки).

8. Измерения, анализ и улучшение

8.1. Общие положения

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

8.1. Общие положения

Организация должна планировать и применять процессы мониторинга, измерения, анализа и улучшения, необходимые для:

- а) демонстрации соответствия продукции;

Данное требование применяется как к продукции на промежуточных стадиях производства, так и к готовой продукции.

б) обеспечения соответствия системы менеджмента качества;

в) постоянного повышения результативности системы менеджмента качества.

Указанная деятельность должна включать в себя определение применимых методов, в том числе статистических, и область их использования.

8.2.2. Внутренние аудиты

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

8.2.2. Внутренние аудиты (проверки)

Организация должна проводить внутренние аудиты (проверки) через запланированные интервалы времени в целях установления того, что система менеджмента качества:

- а) соответствует запланированным мероприятиям (7.1), требованиям настоящего стандарта и требованиям к системе менеджмента качества, разработанным организацией;
- б) внедрена результативно и поддерживается в рабочем состоянии.

8.2.3. Контроль параметров процессов

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

8.2.3. Мониторинг и измерение процессов

Организация должна использовать подходящие методы мониторинга и, где это применимо, измерения процессов системы менеджмента качества. Эти методы должны демонстрировать способность процессов достигать запланированных результатов. Если запланированные результаты не достигаются, то должны предприниматься необходимые коррекции и корректирующие действия.

Примечание. При определении подходящих методов организация должна учитывать тип и объем мониторинга или измерений, подходящих для каждого из таких процессов, в отношении их влияния на соответствие требованиям к продукции и на результативность системы менеджмента качества.

8.2.3.1. Отдел качества должен организовать работу по расследованию и документальному оформлению критических отклонений.

8.2.4. Контроль параметров продукции

ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования

8.2.4. Мониторинг и измерение продукции

Организация должна осуществлять мониторинг и измерять характеристики продукции в целях верификации соблюдения требований к продукции. Это должно осуществляться на соответствующих стадиях процесса жизненного цикла продукции согласно запланированным мероприятиям (7.1).

Свидетельства соответствия критериям приемки должны поддерживаться в рабочем состоянии.

Записи должны указывать лицо(а), санкционировавшее(ие) выпуск продукции (4.2.4).

Выпуск продукции и предоставление услуги потребителю не должны осуществляться до тех пор, пока все запланированные действия (7.1) не будут удовлетворительно завершены, если не утверждено иное соответствующим полномочным лицом или органом и, где это применимо, потребителем.

8.2.4.1. Расследование случаев выхода за пределы спецификаций

Любой результат, вышедший за пределы спецификаций, должен быть расследован в соответствии с инструкцией, и результаты расследования должны быть оформлены документально (см. 4.2.4).

8.2.4.2. Контроль исходных материалов

Следует разработать требования ко всем исходным материалам. Эти материалы должны быть проверены, или другим способом должна быть получена информация, что установленные к ним требования выполнены.

8.2.4.3. Внутрипроизводственный контроль

8.2.4.3.1. Организация должна контролировать процесс производства в соответствии с требованиями инструкций.

8.2.4.3.2. Должен быть определен порядок отбора образцов, обеспечивающий представительность выборки образцов в зависимости от оцениваемого процесса. Если образцы перемещены для испытаний в другую зону, они не должны возвращаться назад в производственную зону.

8.2.4.3.3. Дополнительный внутрипроизводственный контроль должен проводиться после отказов оборудования или незапланированных остановок процесса.

8.2.4.4. Контроль готовой продукции

Если предусмотрен контроль готовой продукции, то он должен быть завершен до выпуска серии продукции.

Приложение А. Требования GMP к печатным материалам первичной упаковки

А.1. Средства печати

А.1.1. Общие положения

Все средства печати должны быть:

- a) четко и точно идентифицированы методом сравнения с оригинал-макетами;*
- b) изготовлены в соответствии с оригинал-макетами, представленными заказчиками;*
- c) проверены на соответствие оригинал-макетов заказчика, представленных на бумажном носителе или в электронном виде с документальным подтверждением (согласованием) (см. 4.2.4);*

d) в отдельной зоне с обеспечением сохранности и определенной системой выдачи и возвращения на хранение.

А.1.2. Комплекты печатных форм

При использовании более одной печатной формы должна быть разработана документированная система, обеспечивающая использование всех печатных форм комплекта. Если в комплект входят печатные формы различного назначения, то каждая печатная форма должна быть четко и точно идентифицирована и документально оформлена.

А.2. Печать и переналадка

А.2.1. Подготовка печатной машины

А.2.1.1. Первоначальная подготовка машины к печати должна проводиться с исполь-

зованием чистых компонентов и материалов (на которые не нанесен текст).

А.2.1.2. При последующих подготовках машины могут использоваться материалы, напечатанные в начале работы для той же партии.

А.2.2. Системы переналадки

Для систем переналадки, разработанных для уменьшения времени подготовки (например, автоматизированная система замены печатной формы) и не требующих полной разборки линии, должен проводиться документированный анализ рисков. Переналадка должна проводиться под контролем с целью обеспечения защиты продукции. Все печатные материалы, изготовленные в предыдущем цикле работы, должны быть удалены с линии до того, как будет дано документально оформленное разрешение на начало новой печати. Следует регистрировать (документально) все контролируемые параметры (см. 4.2.4).

А.3. Системы штрихкодов для обеспечения безопасности

А.3.1. Общие положения

Для обеспечения безопасности продукта и предотвращения перепутывания в дизайн печатных упаковочных материалов могут быть включены штрихкоды безопасности, что позволяет осуществлять контроль в процессе производства организацией и/или заказчиком при использовании упаковки.

Организация может добавить собственные идентификационные коды в дизайн продукции, если это оговорено в договоре.

Если организация наносит штрихкод безопасности, она берет на себя ответственность за то, что каждый цвет дизайна должен быть включен в штрихкод. Заказчика следует извещать обо всех случаях, когда цвет не соответствует требованиям сканирующего оборудования.

А.3.2. Проверка методов или оборудования

А.3.2.1. По возможности каждый штрихкод безопасности должен проверяться сканирующим оборудованием, встроенным в линию, для подтверждения того, что коды читаемы, и продукция производится в соответствии с установленными требованиями.

Сканирование штрихкодов должно выполняться на заключительном этапе производственного процесса.

А.3.2.2. Программное обеспечение сканирующего оборудования или системные настройки контроля должны загружаться независимым методом (например, стандартным или подтвержденным проверкой). Сразу после введения кода и проверки сканирующее оборудование

должно быть надежно заблокировано (например, с использованием механической блокировки или защиты паролем) для предотвращения несанкционированного доступа.

Приложение В.

Требования к аттестации и контролю производства первичных упаковочных материалов

В.1. Общие положения

Аттестацию следует проводить, когда недостаточно ограничиваться контролем производства первичных упаковочных материалов. В данном приложении рассматриваются требования к аттестации согласно 7.5.2 (7.5.2.1) и требования к проектированию и разработке согласно 7.3.

Аттестация проводится для следующих объектов (если недостаточно ограничиваться контролем):

- производственного оборудования;
- контрольно-испытательного оборудования для проверки критических исходных, промежуточных материалов и готовой продукции;
- отдельных видов продукции в необходимых случаях или по соглашению с заказчиками.

Целью аттестации является документальное подтверждение того, что в процессе производства и контроля качества неизменно обеспечивается выпуск первичных упаковочных материалов, соответствующих заданным требованиям.

Если предусмотрен только контроль производства (без аттестации), то следует провести пуско-наладочные испытания с документальным оформлением и разработать порядок текущего контроля в ходе производства.

В.2. Основные принципы

В соответствии с 7.5.2 аттестация требуется только в тех случаях, когда критические параметры не могут быть проверены при текущем контроле. В данном разделе рассматриваются случаи, когда требуется проводить аттестацию.

Калибровка приборов выполняется независимо от аттестации.

В.2.1. Подготовка к проведению аттестации (испытаний)

До проведения аттестации (испытаний) процесса производства первичных упаковочных материалов следует:

- разработать спецификации на исходные материалы, отражающие их состав;
- подготовить документацию на оборудование для производства и упаковки;
- определить роли и ответственность организации (поставщика) и заказчика;

– установить возможное влияние первичного упаковочного материала на лекарственные средства и безопасность пациента.

В.3. Аттестация (контроль, проверка) программного обеспечения

Проверка программного обеспечения выполняется с помощью функциональных тестов. Производитель первичных упаковочных материалов не выполняет аттестацию программного обеспечения, если не оговорено иное.

В.4. Функциональные тесты

Функциональные тесты выполняются для программного обеспечения, связанного с критическими параметрами, с целью проверки прослеживаемости и точности его работы, обработки и сохранения данных. Тесты должны проводиться в достаточном объеме и при надлежащих условиях. С этой целью в систему могут вводиться, например, правильные и неправильные данные. Результаты проверки оформляются документально.

В.5. Контроль изменений

Контроль изменений выполняется в документальной форме и проводится на всех этапах создания и эксплуатации оборудования, начиная от аттестации проекта (конструкторской документации). Контроль изменений входит в состав работ по аттестации (контролю процессов и оборудования).

В.6. Действия после проведения аттестации

После проведения аттестации функционирующего оборудования (В.15) и аттестации в эксплуатации (В.17) и при возникновении непредвиденных обстоятельств, следует принимать необходимые меры, оформляя их документально.

В.7. Поддержание работоспособного состояния

Следует организовать систему технического обслуживания, которая обеспечивает работоспособность оборудования. Любые, даже незначительные, изменения следует оценивать в плане их влияния на работоспособность оборудования и при необходимости выполнять аттестацию в эксплуатации в требуемом объеме (В.17).

В.8. Аттестация

В.8.1. Перспективная аттестация

До начала серийного производства продукции следует выполнить перспективную аттестацию (испытания) процессов и оборудования. Могут использоваться и другие методы аттестации (В.21).

В.8.2. Роли и ответственность сторон

Лица, ответственные за проведение аттестации (испытаний) и утверждение их результатов, должны быть назначены заблаговременно.

Решение о выпуске продукции возлагается на службу (отдел) контроля качества.

В.9. Анализ рисков

Анализ рисков проводится при принятии решения, например, о необходимости проведения аттестации или контроля в ходе аттестации проекта (конструкторской документации) для оценки опасности влияния на персонал или окружающую среду и т. д. При анализе рисков оценивается возможность доступа к оборудованию, потоки материалов, излучение лазеров и т. д.

В.10. Спецификация требований заказчика

При планировании работы следует предусмотреть разработку спецификации требований заказчика (User requirement specification – URS).

Спецификация является утвержденным документом, в котором указываются все функциональные, эксплуатационные и другие требования к процессу или оборудованию, необходимые для изготовления данного материала. При этом может потребоваться разработка планировочных решений для размещения оборудования и наличия достаточного места для перемещения материалов и персонала, размещения запасных частей, достаточного места для уборки (очистки). Эта информация может быть приведена и в другой документации.

В.11. Спецификация к контракту. Приемодаточные испытания

Спецификация к контракту подписывается организацией или поставщиком и содержит предмет и условия поставки. Если предусматривается проведение приемодаточных испытаний (Factory acceptance test – FAT), то следует указать виды, место проведения испытаний и кто проводит испытания.

Приложение С.

Анализ рисков при производстве первичных упаковочных материалов

С.1. Введение

В данном приложении рассматривается порядок анализа рисков при проектировании (разработке) производства и отгрузке первичных упаковочных материалов с целью обнаружения фактора риска, его оценки, принятия мер по его устранению и контроля эффективности принятия мер.

Приложение дает общие принципы анализа рисков при проектировании (разработке), производстве и отгрузке первичных упаковочных материалов.

С.2. Общие принципы анализа рисков

При анализе рисков следует оценить:

- вероятность нанесения ущерба, т. е. как часто может произойти событие, наносящее вред;
- последствия этого события (тяжесть последствий).

Допустимость риска зависит от этих факторов, а также от характера проявления риска.

Анализ рисков позволяет принимать обоснованные решения и входит составной частью в систему обеспечения качества продукции.

При проведении анализа рисков следует, как правило, руководствоваться системным подходом, однако, это не всегда возможно и целесообразно с учетом сложности процессов и их критичности.

Организация работы по повышению качества на основе анализа рисков показана на рис. С.1 и включает в себя анализ рисков, оценку рисков, разработку и внедрение мероприятий по снижению риска и оценку эффективности.

С.3. Процесс оценки риска

Оценка риска является систематизированным процессом подготовки информации для принятия решения в отношении рисков (7.5.2.2).

С этой целью проводится анализ рисков и оценка допустимости риска.

При оценке рисков определяются процессы, критические для качества продукции, а также объем работ по аттестации этих процессов.

С.3.1. Анализ рисков

Анализ рисков может быть количественным и качественным.

С.3.2. Определение опасностей, влияющих на качество продукции

При составлении перечня опасностей следует учесть все факторы риска, рекламации заказчиков и чувствительность продукции. Эту работу следует проводить с учетом приоритетов организации и требований к продукции или процессу.

С.3.3. Оценка риска

Следует определить меры контроля для каждого вида опасности и оценить эффективность этих мер. К ним, например, относятся:

- анализ договоров;
- внутрипроизводственный контроль;
- контроль изменений;
- рассмотрение результатов аудита и последующих действий по устранению недостатков;
- анализ рекламаций заказчиков;
- показатели качества;
- предложения, исходящие от персонала.

С.3.4. Оценка допустимости риска

По каждому виду опасности, для которой не предусмотрены меры по ее предотвращению, следует оценить вероятность ее появления и возможные последствия (при участии заказчика, если требуется) (рис. С2).

Следует сделать заключение о тяжести последствий и их вероятности с учетом принятия предусмотренных мер по их недопущению.

Для оценки тяжести последствий может использоваться следующий простой подход.

Следует классифицировать каждую опасность как «низкую», «среднюю» или «высокую» и оценить ее вероятность присвоением условного числа. Эти числа следует перемножить, чтобы получить числовую характеристику риска и определить уровень риска.

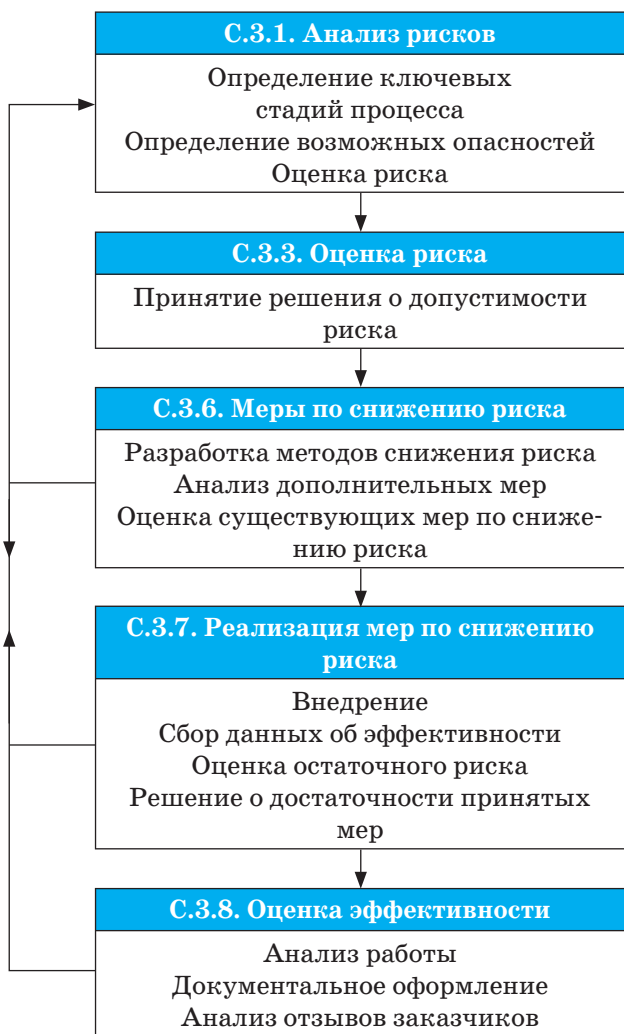


Рис. С.1. Схема организации работы по повышению качества на основе анализа рисков

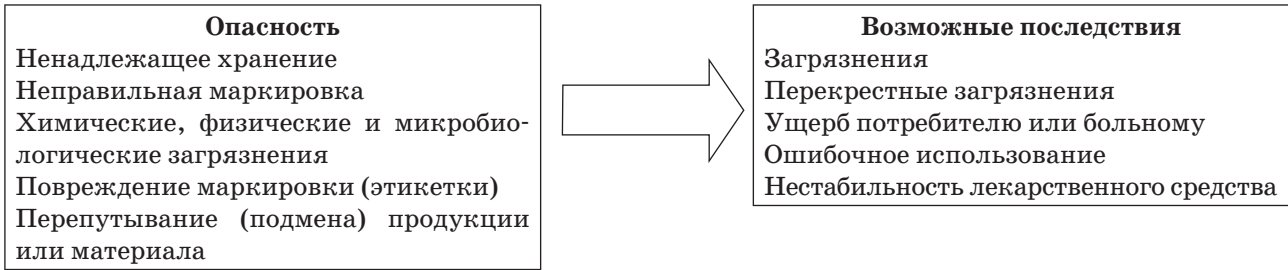


Рис. С.2. Примеры опасностей и возможных последствий

Тяжесть последствий ↑	Высокая	3	6	9
	Средняя	2	4	6
	Низкая	1	2	3
		малове- роятно		вероят- но
		 Вероятность		

Рис. С.3. Обозначение результатов оценки рисков

Результаты оценки допустимости риска могут быть представлены в виде таблицы, как показано на рис. С.3.

Размеры таблицы (матрицы) должны быть удобными для работы с нею. Важно, чтобы риск можно было отнести к одной из следующих групп:

- требуется немедленное действие;
- действие может быть выполнено позже;
- риск незначителен, и никаких действий предпринимать не нужно.

С.3.5. Другие методы анализа рисков

С.3.5.1. Анализ вида и последствий отказа

Анализ вида и последствий отказа (*Failure mode effect analysis – FMEA*) является качественным методом оценки риска и его последствий. Следуя ему, нужно найти точки возможных отказов, расставить вероятности

отказов (приоритеты) и разработать меры по ослаблению последствий отказов.

С.3.6. Мероприятия по результатам анализа риска

После принятия решения по результатам анализа рисков следует принять меры по уменьшению риска.

На предшествующих этапах обнаруживается любое слабое место. На данном этапе следует разработать меры по устранению этих слабых мест.

При разработке мероприятий нужно учитывать следующие факторы (указаны в порядке снижения важности):

- a) обеспечение безопасности за счет конструкции;
- b) разработка технологического процесса;
- c) проведение внутривыпускного контроля;
- d) контроль промежуточной и готовой продукции.

Подробно эти вопросы рассмотрены в самом стандарте, который может быть заказан в АСИНКОМ.

Стандарт ИСО 15378 разработан Техническим комитетом ИСО/ТК 76 «Аппараты для переливания крови, вливаний и инъекций медицинского назначения».

Материал подготовлен К.С. Красновой, ООО «Инвар-проект»

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

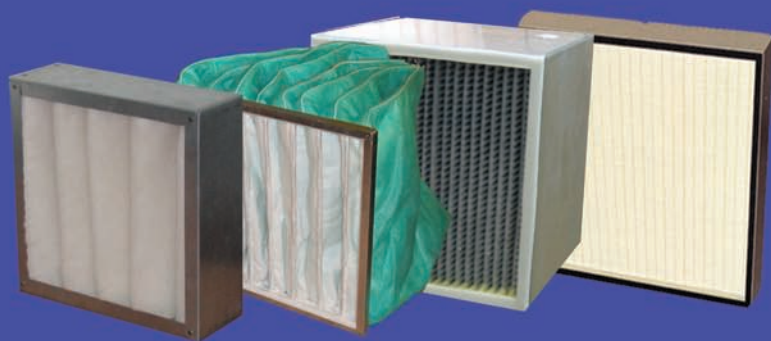
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОЕКТУ
- МОДЕРНИЗАЦИЯ И АВТОМАТИЗАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ СИСТЕМ
- ПОСТАВКА КОМПЛЕКТУЮЩИХ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ
- КОНКУРЕНТОСПОСОБНЫЕ ЦЕНЫ И ГИБКАЯ СИСТЕМА ОПЛАТЫ
- СЕРВИСНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ И ТЕХНИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

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



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

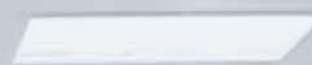




ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

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
e-mail: sampocom@mail.wplus.net



**Программа семинара АСИНКОМ
«Правила GMP. Техника чистых помещений.
Задачи и опыт внедрения»
8–10 февраля 2011 г.**

8 февраля, вторник

09.30–10.00	Регистрация участников семинара	
10.00–12.00	<p>Основы Правил GMP. Нормативные документы. ГОСТ Р 52249-2009 «Производство и контроль качества лекарственных средств». Отличия от ГОСТ Р 52249-2004 г. Структура правил GMP. Новое в правилах GMP. Системы обеспечения качества. ГОСТ Р 52537 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования». Правила GMP и стандарты ИСО. Анализ рисков. Ведение документации. Основные требования, типовые формы, опыт работы. ГОСТ Р 52550 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация».</p>	<p>Федотов Александр Евгеньевич, д-р техн. наук, президент АСИНКОМ, председатель технических комитетов по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» и ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств»</p>
12.00–12.45	Обед	
12.45–14.30	<p>Проектирование производств. Состав проекта. Задание на проектирование и технические условия. Стадии разработки и согласование проектов. Концепция (принципиальные решения) проекта. Технологический раздел – основа проекта. Особенности производства субстанций в соответствии с требованиями GMP.</p>	<p>Якухина Вера Дмитриевна, главный технолог ООО «Инвар-проект»</p>
14.30–14.45	Перерыв	
14.45–16.15	<p>Аттестация (испытания) процессов и оборудования. Критические процессы и оборудование. Аттестация процессов очистки оборудования. Системы очистки (CIP) и стерилизация (SIP) на месте.</p>	<p>Федотов А.Е.</p>

9 февраля, среда

9.00–10.30	<p>Основы технологии чистоты. Классификация чистых помещений по ГОСТ ИСО 14644-1 и Правилам GMP. Требования к чистым помещениям производств стерильных и нестерильных лекарственных средств. Изменения в требованиях GMP к производству стерильных лекарственных средств (приложение 1 к ГОСТ Р 52249). Принципы построения чистых помещений.</p>	<p>Федотов А.Е.</p>
10.30–10.45	Перерыв	
10.45–12.00	<p>Фильтры очистки воздуха. Системы вентиляции и кондиционирования. Изолирующие технологии. Поведение в чистых помещениях.</p>	<p>Федотов А.Е.</p>
12.00–12.45	Обед	
12.45–14.15	<p>Аттестация проектов. Типичные ошибки при проектировании. Особенности производства твердых форм. ГОСТ Р 52896-2007 «Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования». Подготовка технологической одежды. Одежда для чистых помещений. Порядок переодевания при входе в чистые помещения. Прачечные.</p>	<p>Якухина В.Д.</p>

14.15–14.30	<i>Перерыв</i>	
14.30–16.00	Аттестация стерилизаторов и оборудования для производства твердых форм. Аттестация аналитических методов и асептических процессов наполнения. Счетчики частиц в парентеральных растворах. Анализаторы общего органического углерода в воде.	Федотов А.Е.
16.00–16.15	<i>Перерыв</i>	
16.15–17.30	Практические примеры планировочных решений.	Якухина В.Д.

10 февраля, четверг

9.00–10.30	Конструкции чистых помещений. Отделочные работы. Монтаж чистых помещений. Протоколы чистоты.	Капусняк Владимир Анатольевич, руководитель проектного бюро ООО «Инвар-проект»
10.30–10.45	<i>Перерыв</i>	
10.45 - 12.00	Методы получения воды очищенной и воды для инъекций. Распределение и хранение воды.	Ломая Татьяна Леонидовна, зам. директора ООО «Медиа-на-фильтр»
12.00 –12.45	<i>Обед</i>	
12.45–14.15	Инспекции и аудит на соответствие GMP (опыт России, Европы и США). Характерные проблемы и недостатки. Задачи и трудности при внедрении Правил GMP.	Якухина В.Д.
14.15–14.30	<i>Перерыв</i>	
14.30–16.00	Аттестация чистых помещений. Счетчики частиц в воздухе и другие приборы контроля чистых помещений. Эксплуатация чистых помещений. Гигиена персонала. Уборка чистых помещений.	Федотов А.Е. Ларин Дмитрий Анатольевич, руководитель Испытательной лаборатории чистых помещений

Вручение свидетельств

Участникам семинара будут выданы:

- ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»;
- ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Системы обеспечения качества. Общие требования»;
- ГОСТ Р 52550-2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация».
- ГОСТ Р ИСО 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха»;
- ГОСТ Р ИСО 14644-3 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний»;
- ГОСТ Р ИСО 14644-5 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Эксплуатация»;
- Журналы «Технология чистоты».

Стоимость участия одного человека 14 800 руб., без НДС (АСИНКОМ работает по УСН).

Оплата производится в Общероссийскую общественную организацию АСИНКОМ:

ИНН 7743050702, КПП 774301001, р/с 40703810300012002229 в ОАО «УРАЛСИБ», к/с 30101810100000000787, БИК 044525787.

Счет или договор высылаются по запросу.

Заявку на участие в конференции просим направлять по факсу: (495) 777-72-31 или электронной почте: asincom@mail.cnt.ru.

В заявке следует указать фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, контактный телефон, факс и адрес электронной почты.

Место проведения семинара: Москва, ул. К. Цеткин, 4, Институт «Биохиммаш», (станция метро «Войковская»). Схема проезда высылается после оплаты.

При отказе от участия в семинаре после 01.02.2011 оплаченная сумма не возвращается.

*Президент АСИНКОМ
А.Е. Федотов*

**АСИНКОМ – некоммерческая организация,
работающая по основным направлениям:**



- *развитие стандартизации в соответствии с международными требованиями*
- *издательская деятельность*
- *международная деятельность*
- *учебная и информационная работа.*

НАШ ПРИНЦИП –

СООТВЕТВИЕ МИРОВОМУ УРОВНЮ!

Основные результаты деятельности:

- ежегодное проведение **конференций**
- издание:
журнала «Технология чистоты»,
книги «Чистые помещения»,
русского перевода Правил GMP ЕС (Правила GMP – документ, вобравший в себя сорокалетний опыт работы по GMP)
- подготовлены и приняты:
системообразующий стандарт ГОСТ Р 52249-2004
«Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (прямое введение Правил GMP ЕС),
стандарты по чистым помещениям, вентиляции и фильтрам очистки воздуха, чистоте сжатого воздуха и производству лекарственных средств
- на **семинарах АСИНКОМ** постоянно проводится обучение специалистов.



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 обеспечения 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 м³/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

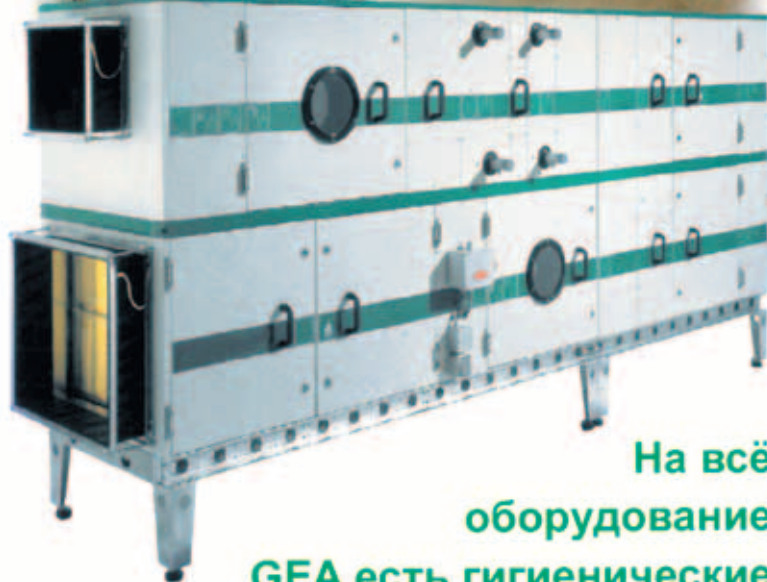
- первые две ступени - карманные фильтры типа MULTISAC (EU3-EU9) встроены в кондиционирующую установку
- третья ступень - HEPA/ULPA фильтры встроены непосредственно в потолок чистого помещения GEA с помощью воздухо-распределителей CGF

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 (стеклянные 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.