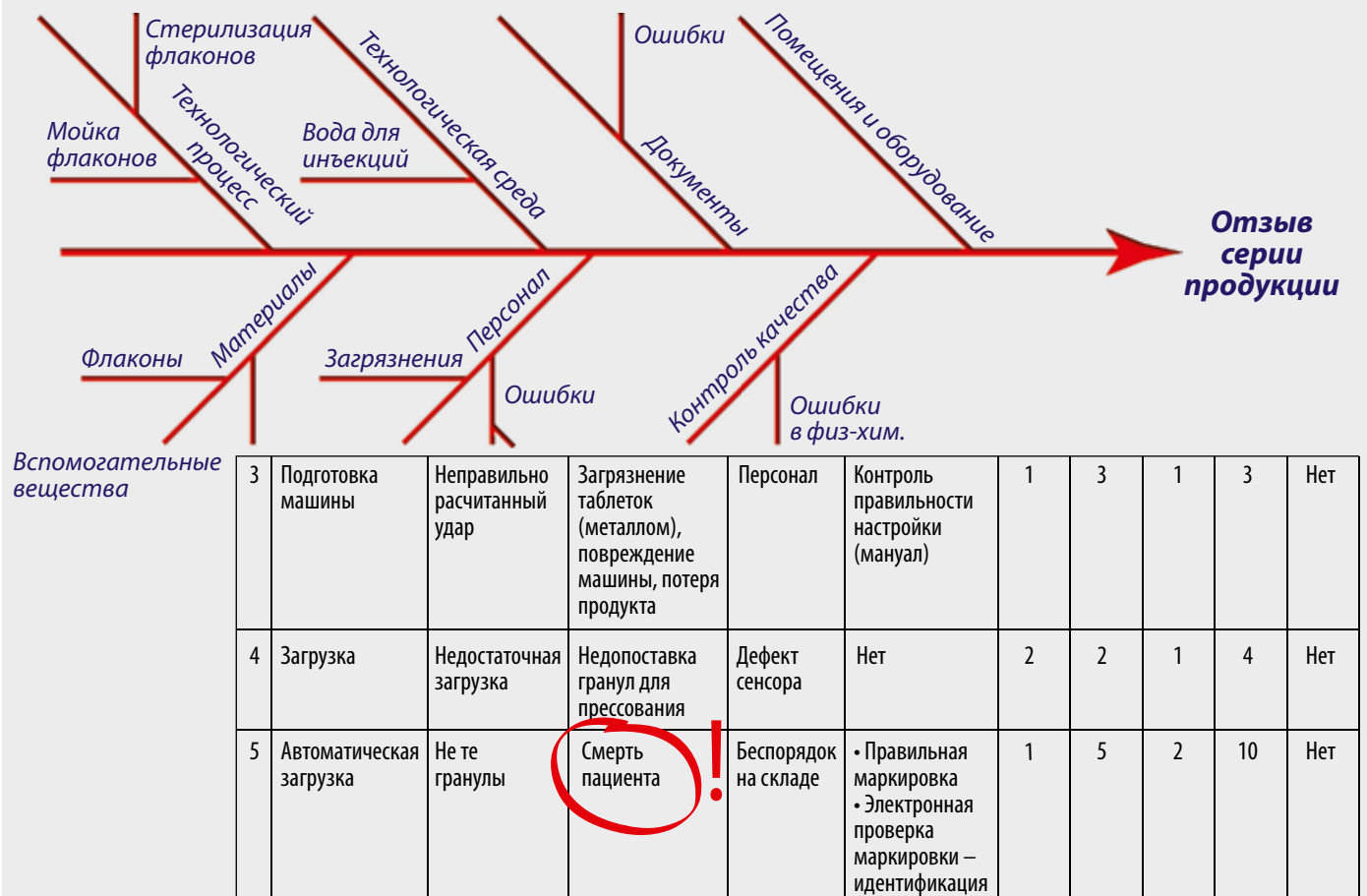


# ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 3/2013

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

## Анализ рисков: панацея или очередной трюк?



**Надуманые методы анализа рисков опасны!  
Они ставят в один ряд **гибель человека**  
и опоздание на работу**



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](http://WWW.geagkm.ru)

Система комплексного решения чистых помещений

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

### Система кондиционирования воздуха

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

### Система трехступенчатой фильтрации

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

### Ограждающие конструкции чистых помещений

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

- стеновые самонесущие сэндвич-панели из пенополиуретана или минеральной ваты (в зависимости от требуемой степени огнестойкости)
- двери (распашные, раздвижные, застекленные, с автоматическим открыванием и т.д.)
- окна (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  
заклучения МЗ РФ и сертификаты ГОСТ.

№ 61 с начала издания  
в 1992 г.

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

Главный редактор  
*А.Е. Федотов*

Редакционная коллегия

*А.В. Буран*

*И.А. Герт*

*Т.И. Иванюк*

*Т.Л. Ломая*

*А.Я. Найденов*

*Н.И. Окунский*

*С.Е. Строров*

Ответственный за выпуск

*К.С. Исакова*

Адрес АСИНКОМ

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

Тел./факс: (499) 156-28-98,  
(495) 459-06-59

E-mail: mail@asincom.info

www.asincom.info

Предпечатная подготовка  
и полиграфическое  
сопровождение «АирАрт»

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ПРОБЛЕМА!

### THE PROBLEM!

**А.Е. Федотов**

Лохотрон от GMP ..... 3

**A.E. Fedotov**

Swindle around GMP..... 3

**А.Е. Федотов**

Анализ рисков: истоки  
и результаты ..... 11

**A.E. Fedotov**

Risk analysis: the origins and  
results..... 11

### ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ

### CLEANROOMS

**М. Бок**

Выбор материалов  
для уборки чистых  
помещений в соответствии  
с USP <797>  
(статьей 797 Фармакопеи  
Соединенных Штатов) ..... 21

**M. Bock**

Selecting suitable  
cleanroom  
materials  
for USP  
<797>  
housekeeping..... 21

**М. Шинья, К. Итакура, А. Ватанейб**

Проверка эффекта  
приток-вытяжка  
для снижения микробного  
загрязнения воздуха,  
вызываемого кашлем ..... 25

**M. Shinya, K. Itakura, A. Watanabe**

Verification of the effect  
of «push-pull» airflow to reduce the  
concentration  
of airborne microbe generated  
by cough..... 25

**В. Сан**

Минимизация  
распространения частиц  
за счет перепада давления  
воздуха и применения  
воздушных шлюзов ..... 29

**W. Sun**

Minimizing  
particle migration  
by room  
pressure control  
and airlock utilization ..... 29

### ОБУЧЕНИЕ

### TRAINING

Учебный семинар АСИНКОМ .... 32

Training seminar ..... 32



# ИНФОРМАЦИЯ

## Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2013 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «Альфа-строй»	354340, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, ул. Ленина, Привокзальная площадь, 1. Т. (495) 688-34-43. alfastroy.sochi@mail.ru, www.alfastroi.com	Строительство объектов фармацевтической промышленности
ООО «АРКТОС»	196240, г. Санкт-Петербург, Предпортовый 6-й пр., д. 6. Т. (812) 329-53-68, ф. (812) 329-53-68. sales@arktos.ru, www.arktos.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова	143422, Московская обл., Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее. Т. (495) 635-45-45, ф. 630-15-68. biomedm@biomedm.ru, www.biomedm.ru	Производство иммунобиологической продукции
ООО «ВЕДА»	142281, Московская обл., г. Протвино, Заводской проезд, д. 4 Т./ф. (4967) 31-06-82, (4967) 31-07-19, (495) 786-69-98 vedavetfarmsrl@mail.ru, veda_srl@mail.ru, www.vedaved.ru	Производство ветеринарных препаратов, БАДов, витаминно-минеральных комплексов и зооигиенических средств для животных
ООО «Воздушные фильтры М»	105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр 2. Т. (495) 789-82-20 (многоканальный). office@filters.ru, www.filters.ru	Производство фильтров очистки воздуха, оборудование для систем вентиляции и кондиционирования, монтаж, сервис
ООО «ВОСТОК ПОСТ» Аналитический центр валидации и измерений	456300, Челябинская обл., г. Миасс, Тургоякское шоссе, д. 2/7. Почтовый адрес: 456320, Челябинская обл., г. Миасс, а/я 442. Т/ф (3513) 28-45-12. vostokpost@mail.ru, www.vostokpost.ru	Аттестация боксов микробиологической безопасности и чистых помещений (ЧП). Консалтинг и НИОКР по изделиям для лабораторий, ЧП и медицины
Представительство фирмы GEA в Москве	105094, г. Москва, Семеновский вал, д. 6/1. Т. (495) 956-66-74, 956-33-34, ф. 956-15-72. klm.info@gea.com, www.geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
ООО «Диамед»	123182, г. Москва, ул. Живописная, 46. Т./ф. (499) 270-03-80, 190-95-05. diamed-kits@mail.ru, www.diamed-kits.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
ЗАО «НПФ «Диполь»	Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 23А Т./ф. (812) 325-14-78, pribor@dipaul.ru, www.dipaul.ru	Разработка и производство приборов в области статического электричества
ООО «Инвар-проект»	127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4. Т/ф. (499) 156-28-98, (495) 777-72-31. admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Аттестация чистых помещений
ООО «Ингермакс»	142700, Московская обл., Ленинский район, г. Видное, Южная промзона, владение 7. Т. (495) 223-07-45, ф. (495) 223-07-45, доб. 1322. info@ingermax.ru, www.ingermax.ru	Производство и монтаж чистых помещений
ФГУП Курская биофабрика «БИОК»	305004, г. Курск, ул. С. Разина, 5. Т. (4712) 22-43-84, ф. 56-11-96. ogt-biok@mail.ru, www.biok.ru	Производство лекарственных средств
ФГУП «НПО им. С. А. Лавочкина»	141400, Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, д. 24. Т. (495) 573-56-75, ф. (495) 573-35-95. www.laspac.ru	Разработка непилотируемых средств для исследований космического пространства
ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111250, г. Москва, Красноказарменная ул., 17В, стр. 3. Т. (495) 66-00-77-1 (многоканальный), ф. (495) 66-00-77-2. info@mediana-filter.ru, www.mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
ООО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313, Челябинская область, г. Миасс, Тургоякское шоссе, 2/16. Т/ф. (3513) 24-25-46, 29-86-85. laminar@laminar.ru, www.laminar.ru	Проектирование, производство, поставка, монтаж, валидация чистых помещений
ОАО «Мосэлектронпроект»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 12. Т. (495) 150-46-40 (495) 708-27-19, ф. (495) 150-52-97. info@mosep.ru, www.mosep.ru	Проектирование производств радиоэлектронной промышленности
«ИНПЦ «ПЕПТОГЕН»	123182, г. Москва, пл. ак. Курчатова, д. 2. Т. (499) 196-48-61. reptogen@rambler.ru	Производство фармацевтических препаратов
ООО «САМПО»	194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8. Т/ф. (812) 550-41-41. info@sampoclear.ru, www.sampoclear.ru	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России	198320, г. Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52 Т. (812) 741-19-78, 741-46-92, ф. (812) 741-28-95. reception@spbniivs.ru, www.spbniivs.ru	Исследование и разработка вакцин
ОАО «Синтез»	640008, г. Курган, пр. Конституции, д. 7. Т. 7 (352-2) 48-19-75, 48-12-85, 48-19-77. gmp@kurgansintez.ru	Фармацевтическая промышленность, производство медицинских препаратов
ЗАО «Смартстрой»	125171, г. Москва, 4-й Войковский проезд, д. 6 Т./ф. (495) 995-25-31, (499) 156-21-03, (499) 156-21-02, info@smartstroy.com, www.smartstroy.com	Строительно-монтажные работы, чистые помещения
ЗАО «Техномедсервис»	105318, Москва, ул. Мироновская, д. 33. Т. 739-50-52, ф. 234-46-99. info@derinat.ru, www.derinat.ru	Производство лекарственных средств
ОАО «Тюменский химико-фармацевтический завод»	625005 Россия, Тюмень, Береговая, 24. Т. (3452) 25-48-63, 46-20-50, ф. (3452) 25-48-63, 46-20-50. morevne@mail.ru, www.thfz.ru	Производство лекарственных средств
ООО «ФармБиоЛайн»	119121, г. Москва, 4-й Ростовский переулок, д. 1/2. Т. (495) 937-43-05, 937-91-42, ф. 248-14-72. farmbioline@mail.ru, www.farmbioline.fi	Поставка стерилизаторов, дистилляторов и другого оборудования
ЗАО «Фармпроект»	192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, дом 14, а/я 135. Т. (812) 327-66-93. sales@farmproekt.ru, www.farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2. Т. (495) 730-81-19, ф. (495) 730-81-19 доб. 110. folter@folter.ru, www.folter.ru	Производство воздушных фильтров
ООО «ХОССЕР ИМПЭКС»	190005, г. Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 132, литер 3. Т. (812) 320-48-99	Проектирование и монтаж чистых помещений, больниц

## Лохотрон\* от GMP

А.Е. Федотов, президент АСИНКОМ, д-р техн. наук

*В чешском журнале «Новости GMP» (№ 1/2013 г.), издаваемом в Праге на русском языке при поддержке фирмы «Фавеа», опубликована статья «Аналитический обзор ошибок в русскоязычной версии Правил GMP ЕС» с резкими выпадами против ГОСТ Р 52249 «Производство и контроль качества лекарственных средств» (GMP ЕС) и многочисленными подтасовками. Статья имеет выраженную идеологическую направленность и является звеном в многолетней интриге против АСИНКОМ и ее президента. Сам факт публикации в иностранном журнале пасквиля на российский национальный стандарт и его разработчиков требует оценки. Оставляя в стороне этический аспект, попробуем разобраться в сути вопроса.*

*В данной статье использованы материалы книги «Основы GMP» [1].*

### 1. Суть нападок на АСИНКОМ

Основная суть нападок на АСИНКОМ состоит в том, что мы якобы не понимаем специфики производства лекарственных средств, в частности игнорируем «анализ рисков», «менеджменты качества», используем неудобную кое-кому терминологию. Никто не дает аргументированных возражений против установленных ГОСТ 52249 терминов, которые передают смысл английских слов четко и давным-давно используются в отечественной практике. Нам бездумно насаждаются английские слова, вводя всех в заблуждение и коверкая наш язык.

Сделаем паузу и подумаем, а так ли это все бездумно? Зная контингент своих оппонентов, уверен, что за этим кроется намеренное запутывание предприятий с целью личной выгоды.

В переводе на русский язык английское слово *validation* означает *испытания* или *аттестация*, т.е. практическое подтверждение соответствия оборудования, процесса, методики заданным требованиям. Это ясно любому специалисту: сначала нужно требования задать, потом их реализовать и, наконец, проверить их выполнение по методике испытаний (аттестации).

Все предельно ясно и проверяемо, никакие валидаторы здесь не нужны.

А вот если в английском слове *validation* заменить латинские буквы кириллицей, то получится туманное *валидация*. Чем она отличается от испытаний (аттестации), объяснить не может никто. Никто и не хочет этого делать, поскольку преследуется другая цель – ловля рыбы в мутной воде не слишком щепетильными персонажами.

Ниже проблема терминов рассмотрена подробнее.

Одни и те же лица из года в год твердят, что наш перевод правил GMP ЕС неточен. А кто судьи точности? Если отбросить *менеджменты, валидации, СОПы* и пр., то остаются спорные редакционные замечания и вопросы, вызванные неоднозначностью самого оригинала GMP. Англичане признают, что в английском тексте есть места, которые они сами не понимают и которые можно переводить как угодно.

Что должен сделать в этом случае переводчик?

Он должен обратиться к автору текста, а если это невозможно, то к носителям языка, которые работают по этому тексту, имеют достаточный опыт создания и эксплуатации производств, их аттестации и предъявления инспекциям.

Мы эту работу делаем, специально выезжая за рубеж для личного общения с ведущими специалистами.

Текст ГОСТа создан не одним человеком и не двумя. Над переводом, его осмысливанием не один год работали десятки ведущих специалистов, начиная с 1996 г., когда АСИНКОМ выполнила первый перевод правил GMP ЕС на русский язык и издала его.

Кто мешал подключиться к работе тогда? Почему лица, входящие в состав авторов чешской публикации, не занимались ничем, кроме интриг, и только мешали работе?

Мы не рассчитываем получить честный ответ. Попробуем дать его сами.

Статья содержит следующие разделы:

- термины;
- пример из области анализа рисков и комментариев к нему;
- эволюция европейских правил GMP (очень болезненная и актуальная тема, не осознанная практически никем);
- внимание, опасность!

\* Лохотрон – вид мошенничества (неологизм появился в 90-е годы и метко характеризует особенности нашей новейшей истории).

- немного о лицах;
- итоги.

В этом выпуске журнала публикуется также статья «Методы анализа рисков: от истоков до результатов», в которой проблема раскрыта подробнее.

Наша позиция полностью совпадает с позицией Джона Шарпа, одного из наиболее авторитетных специалистов в области GMP, первого издателя правил GMP Великобритании – знаменитого «Orange Guide» и инспектора GMP, автора ряда книг. Его статьи «Лезвие бритвы» и «GMP от начала до наших дней. Некоторые размышления автора» опубликованы в нашем журнале [2; 3] и доступны на сайте АСИНКОМ [www.asincom.info](http://www.asincom.info).

## 2. Термины

Английский текст Правил GMP содержит ряд терминов, вызывающих путаницу и неоднозначное понимание, в том числе и в англоязычной среде. Во избежание этой путаницы предлагается иметь в виду следующее.

1. Термин должен иметь ясное и, по возможности, простое определение. Он должен восприниматься однозначно и не допускать двоякого толкования.

2. Если термин состоит из нескольких слов, то каждое слово должно быть осмыслено.

3. Не допускается вкладывать в термин эмоциональный или интуитивный оттенок. Термин служит для работы и не является лирическим атрибутом.

4. При наличии разных терминов на один и тот же предмет, следует четко определять разницу между ними.

5. Если такой разницы нет, то термины являются синонимами. В этом случае в разделе «Термины и определения» стандарта первым указывается наиболее распространенный (рекомендуемый к использованию) термин, а вторым указывается синоним. Далее в тексте стандарта может использоваться только основной термин.

6. Если существует общепринятый в русском языке термин, аналогичный иностранному, то следует отдать предпочтение русскому термину.

7. При работе с переводами следует иметь в виду различие между традиционными особенностями специальных текстов на английском и русском языках. Английский текст допускает элементы эмоциональности, «украшательства» и некоторой вольности в терминологии.

В русском специальном тексте (а также немецком и шведском) используются четко определенные термины. Эта особенность была отмечена при работе в ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» – ISO/TC 209 «Cleanrooms and associated controlled environments».

Авторами – носителями английского языка в один из стандартов были включены два термина: *check* и *test* (контроль). Делегацией Германии был задан вопрос: в чем разница между ними? Этот же вопрос возник и у нас при переводе стандарта: являются ли эти термины синонимами или между ними есть различие? Если это синонимы, то один из терминов нужно исключить и не вносить путаницу. Если есть различие, то его нужно четко определить.

Делегации США и Англии не смогли ответить на этот вопрос сразу. Назначили специальное заседание в Чикаго. В результате было установлено, что различий между терминами *check* и *test* нет. Термин *check* был исключен, и в тексте стандарта был оставлен только термин *test*.

Приведенный пример иллюстрирует критическое и внимательное отношение членов международного технического комитета к разработке стандарта, учитывающее перспективу его перевода на другие языки, и последующую работу по стандарту. К сожалению, такой подход наблюдается далеко не всегда, тем более, что Россия не может влиять на подготовку стандартов и правил, действующих в Европейском Союзе.

Джон Шарп в своей книге [4] метко указал на тавтологию, т.е. наименование одного и того же разными терминами, в самом названии Европейского Союза. В разных документах эта структура называется по-разному: *European Community (EC)*, *European Economic Community (EEC)* и *European Union (EU)*. Попытки найти смысл в этих различиях бесполезны ввиду отсутствия такового.

Наибольшие споры при переводе Правил GMP и их трактовке вызывают термины:

*Qualification, Validation, Validation Master Plan, Standard Operation Procedure (SOP)* (табл. 1).

Прямое использование английского термина, т.е. замена латинских букв кириллицей, при наличии идентичного термина, уже принятого в отечественной практике, наносит вред, поскольку создает иллюзию чего-то нового, в чем следует разбираться и что выполнять, в то время как это новое отсутствует напрочь.

Много споров вызывает перевод основного термина *Good Manufacturing Practice*. Что только не предлагается: «Хорошая производственная практика», «Надлежащая производственная практика», «Практика добросовестного производства» и пр.

Любое из этих названий вызывает у практического работника недоумение: а что, бывают нормативные документы, устанавливающие требования к «ненадлежащей и прочей практи-

ке?» Куда лучше назвать документ именно тем, чем он является – «Правилами производства лекарственных средств». А налет рекламы и ненужной образности – не для серьезного технического термина.

В нашем восприятии утвержденный *нормативный документ* по определению устанавливает требования именно к «надлежащей» и прочей «добросовестной» практике для данного уровня развития техники.

Наибольшую путаницу и вред принес неудачный, без понимания смысла, перевод английского слова *validation* как *валидация*. Русский специалист – человек открытый и доверчивый. Никто не заподозрил подвоха. У всех сразу же возникла иллюзия чего-то нового, загадочного и нам доселе неизвестного. Положение было вконец запутано тем, что причастная к этому «наука», сама ничего не понимая, всю напускала туман.

С таким же успехом можно было «перевести» на русский язык понятие «*Good Manufacturing Practice*» как «Гуд мэньюфакчуринг прэктис», точно так же заменив английские буквы русскими, и упорно его насаждать.

Пришлось разбираться. Оказалось, что *валидация* – это та же аттестация, испытания, знакомые каждому инженеру. А *валидационный мастер-план* – это всего лишь программа испытаний. В нашем словаре есть и другие, бо-

лее глубокие термины, например, методика испытаний, планирование испытаний и пр.

Все это давным-давно было оформлено и утверждено в виде толковой системы документов – ЕСКД – Единой системы конструкторской документации [1]. Без нее не только не было бы ни одного сколько-нибудь серьезного изделия, нас бы на каждом шагу «било током», на нас падали бы кирпичи, а о безопасности транспортных средств и говорить не приходилось бы.

Надуманые поиски несуществующих тонкостей и различий в терминах при переводе с английского на другие языки стали буквально бичом.

Пора уважать себя. В книгах и публикациях появилось слово *глоссарий*, по-английски – *glossary*. В переводе оно означает *словарь терминов* или просто *термины*. В Москве есть большие магазины, где на спине продавцов написано *мерчендайзер*, по-русски – продавец, а есть и *сьюпервайзинг мерчендайзер* – старший продавец. Поневолле вспоминаются страны, где за неуважение к своему языку штрафуют, да так, что просветление наступает очень быстро.

### 3. Пример из области анализа рисков

Рассмотрим характерный пример, который наглядно показывает суть насаждаемых методов.

Таблица 1. Термины правил GMP, внесшие наибольшую путаницу

Термин	Определения на английском языке	Перевод определения на русский язык	Комментарии	Термины по ГОСТ Р 52249–2009
Qualification	Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to expected results. The word validation is sometimes widened to incorporate the concept of qualification	Действия, доказывающие, что оборудование работает правильно и его использование действительно дает ожидаемые результаты. Термину <i>валидация</i> иногда придается более широкий смысл и он включает в себя понятие <i>аттестация</i>	Смысл обоих терминов одинаков и означает подтверждение соответствия. Термин <i>Qualification</i> применяется, в основном к оборудованию (IQ, OQ, PQ). Термин <i>Validation</i> применяется, в основном к процессам, но это различие не четкое, другие нормативные документы приносят другой смысл, что усугубляет путаницу. Оба термина часто используются как синонимы	Использовать принятые в русском языке термины <i>испытания</i> и <i>аттестация</i> с указанием предмета проверки, например, <i>испытания оборудования, аттестация метода</i>
Validation Master Plan			В русском языке есть термин «Программа испытаний». Включен в ГОСТ.	
Procedures, Standard Operation Procedure (SOP)	Give directions for performing certain operations	Дают указания по выполнению определенных действий	В русском языке идентичными и общепринятыми терминами являются <i>инструкция</i> (по выполнению работы) и <i>методика</i> (проведения испытаний)	Использовать термины <i>инструкция</i> и <i>методика</i>



Есть много количественных методов анализа рисков. Все они говорят об одном и том же, только разными словами, за небольшими исключениями. Все перечисляют возможные причины, но некоторые предусматривают количественную оценку риска и устанавливают критерий принятия решения: предпринимать дальнейшие действия или нет.

Одним из широко рекламируемых методов является метод FMECA. Суть остальных аналогична ему и состоит в следующем.

1. Все риски группируются по критериям оценки:

- тяжести последствий – *Severity/Impact (I)*;
- вероятности наступления опасного события – *Occurrence (O)*;
- возможности обнаружения – *Detectability (D)*.

2. Каждому из этих критериев присваивается весовой коэффициент в зависимости от тяжести (значимости) критерия, например, 1; 2; 3; 4 или 5, в качестве низшей оценки берется 1.

3. Эти три цифры перемножаются. Полученное произведение называется *показателем приоритета риска – Risk Priority Number – RPN*, которое для данного примера может изменяться от 1 до 125 (1 – когда все критерии имеют весовой коэффициент 1, 125 – когда для всех принято значение 5). С увеличением риска *RPN* возрастает.

4. Заранее устанавливается «критерий приемлемости», если значение *RPN* больше него, то нужно предпринимать «корректирующие» меры, если меньше, то риск мал и можно ничего не делать.

**Это очень опасный подход!** То, что он пропагандируется и буквально насаждается в фармацевтику, абсолютно неприемлемо.

В нем есть три фундаментальные ошибки:

1. Весовой коэффициент назначается человеком *субъективно*, по своему усмотрению. Эта произвольная оценка служит затем для принятия *ответственного решения*. Возникает вопрос: зачем нужна эта маскировка, если можно принять решение непосредственно, видя плохой шов в трубопроводе воды для инъекций?

2. Перемножаются *разные по смыслу* величины и по их произведению делается вывод. Это очевидная методическая ошибка.

3. Произвольная оценка связана с обязательностью и ответственностью, *где никакие риски не допустимы!*

Что важнее: не допустить репутирования продукции, ошибки в маркировке, применения плохого материала или микробного загрязнения? Это все – риски.

Методы анализа рисков учат, какими рисками можно пренебречь, а какими – нет, жонгли-

руя весовыми коэффициентами, ранжированием и вероятностями.

В этом состоит *принципиальная*, грубая и очевидная ошибка: в производстве лекарственных средств *никакой риск не допустим!*

Требования к производству изложены в нормативных документах, и эти требования нужно выполнять. Сама постановка двойственной задачи, какие требования выполнять нужно, а какие можно опустить, порочна и исключительно вредна.

Если это так, то что остается на долю анализа рисков?

Им не остается ничего, кроме как уйти в архив недоразумений.

Делать нужно только одно – исключать риски, которые обозначены в нормативных документах.

Почему удалось ввести абсурдные методы в GMP? Потому что все это якобы необязательно. На самом деле необязательность только декларируется, а потом всеми способами оказывается давление на предприятие, которому проще откупиться, чем добиваться истины.

Это, собственно, и нужно анализаторам-консультантам. Полученный винегрет не подлежит государственной экспертизе. Иначе от всех этих анализов давно не осталось бы и следа.

Грамотное решение принято в системе пожарного надзора. Федеральным законом Российской Федерации от 22 июня 2008 г. №123-ФЗ «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности» предусмотрено (статья 6):

«3. При выполнении обязательных требований пожарной безопасности, установленных федеральными законами о технических регламентах, и требований нормативных документов по пожарной безопасности расчет пожарного риска не требуется».

Допустимость отклонения от обязательных требований нужно доказать. Процесс доказательства называется анализом рисков. Если все требования выполнены, то ничего доказывать не нужно, и предмета для анализа нет.

### Пример применения анализа рисков для таблеточного производства

Пример взят из немецкой публикации [5, с. 148], переведенной на русский язык и изданной при поддержке фирмы «Штада» в качестве руководства к действию [6, с. 145].

В публикации рассматривается таблеточный пресс. Анализ рисков проводится по методу FMECA (табл. 2).

Сначала строится блок-схема его работы (она должна быть в проекте). Затем обозначаются критические точки и возможные риски.



Далее эти риски группируются по критериям оценки:

- **тяжести** последствий;
- **вероятности** наступления опасного события;
- **возможности** обнаружения.

Каждому из критериев присваивается весовой коэффициент 1; 2; 3; 4 или 5 в зависимости от значимости критерия. Далее определяется показатель приоритета риска RPN перемножением этих трех значений. В качестве «критерия приемлемости» взято число 27. Объяснения, почему именно 27, а не круглое число 20 или 30, нет. От круглых чисел в анализах обычно уходят, видимо для придания обоснованности. С таким же успехом можно взять любое другое число.

### Комментарий к примеру

Ни в одной из строк таблицы нет превышения критерия приемлемости, принятого равным 27. В строке 5 путем вычислений получено значение RPN = 10. Оно ниже критерия приемлемости. На основании «анализа риска» принято решения, что никаких действий предпринимать не нужно. Риск меньше назначенного критерия приемлемости, несмотря на то, что следствием этой причины может быть гибель больного, как показано в строке 5.

#### Но это же полная чушь!

Ситуация, когда возможна угроза жизни человеку, должна быть исключена без всяких коэффициентов и манипуляций с цифрами.

Метод FMECA (как и ряд других) основан на сравнении и нивелировании принципиально разных вещей. Это фундаментальная ошибка!

**Нельзя сравнивать несравнимое** – тяжесть события и вероятность его наступления. Опасное событие надо исключать, а не усреднять!

Для иллюстрации рассмотрим два события:

- одно – неопасное, например, опоздание самолета (тяжесть равна 1), но часто повторяемое (вероятность оценивается как 5);
- другое событие – опасное, например, авиакатастрофа (тяжесть по шкале весовых коэффициентов равна 5), но редкое (вероятность по шкале оценивается как 1).

Перемножение весовых коэффициентов дает одну и ту же цифру – 5, уравнивая их в значимости.

На семинарах АСИНКОМ автор иллюстрирует эти примеры. Реакция аудитории одинакова всегда: «Это шизофрения! Этого не может быть!»

Нет, это – не шизофрения. Это официальная позиция Европейской комиссии по GMP, скопировавшей документ ICH Q9 «Quality risk management» и включившей его в правила GMP ЕС.

Само наименование документа ICH Q9 (дословный перевод «Управление рисками качества») говорит о многом. Вдумаемся в его смысл. Разве можно рисками управлять, т.е. делать их больше или меньше? Это пустая затея. Риск можно и нужно устранять или предупреждать. Слово *management* опять введено искусственно, для пущей важности, чтобы создать видимость «научной обоснованности», в то время как науки здесь нет и в помине.

Один из ведущих в мире специалистов по GMP Джон Шарп резко критикует раздел GMP ЕС по анализу рисков:

Таблица 2. Пример применения анализа рисков [5]

№	Стадия процесса или оборудование	Возможный риск/отказ	Последствия	Причина	Меры по устранению	Вероятность	Тяжесть	Возможность обнаружения	RPN	Действия Да/нет
						1 – 5	1 – 5	1 – 5		
1	Подготовка оборудования	Очистка проведена плохо	Перекрестные загрязнения	Человек	Визуальный контроль перед сборкой	1	5	2	10	Нет
2	Подготовка оборудования	Калибровка не проведена вовремя	Несоответствие GMP	Организация	Инструкция	1	4	2	8	Нет
3	Подготовка оборудования	Пуансоны установлены неправильно	Металлические включения в таблетках, потери	Человек	Контроль сборки	1	3	1	3	Нет
4	Загрузка	Загрузка неполная	Гранулы не подаются в пресс	Отказ сенсора	Замена сенсора	2	2	1	4	Нет
5	Автоматическая загрузка	Не те гранулы	Гибель больного	Перепутывание продуктов	Правильная маркировка, электронный контроль идентичности этикеток	1	5	2	10	Нет
6	Регулировка	Плохая регулировка	Концентрация АФС слишком высока, вред больному	Оператор	Двойной контроль Контроль общей массы	1	5	1	5	Нет
7	Внутри производственный контроль	Весы не отрегулированы	Неправильный вес, вред больному	Неисправность	Ежедневная калибровка весов	1	5	3	15	Нет
8	Прочее									

«Если говорить о реальной ценности и пригодности для дела этого приложения к правилам GMP ЕС, то я могу лишь вспомнить свою последнюю передовую статью, где обратил внимание на древний принцип, известный как **Лезвие Оккама**.

Суть этого принципа состоит в том, что *бессмысленно тратить много усилий там, где можно обойтись малыми средствами*. Я говорил, что это очень сомнительное занятие, когда для решения простой задачи строятся концепции, применяются сложные методы и обобщенные подходы, и все только для того, чтобы получить тот же самый результат. Мы ежедневно оцениваем риски и принимаем решения, нужно ли совершить тот или иной поступок. В этом нет ничего неверного. Мы делаем это постоянно.

А нет ли во всем этом какого-то крупного заблуждения? А не могут ли все эти разговоры о рисках быть понятыми чьим-то умом так, что риск допустим, если в основе его лежит анализ, менеджмент и пр.?

Для производства лекарственных средств, когда ставкой является здоровье и жизнь человека, не пора ли громко и ясно заявить:

**«НИКАКОЙ риск не допустим!»**

Анализ рисков нужен, но он не панацея от всех бед и имеет ограниченную область применения, преувеличивать которую не следует.

#### 4. Эволюция европейских GMP

Первые редакции европейских правил GMP были конструктивны и продиктованы задачей обеспечения качества лекарственных средств. Не случайно в 1993 г. мы поставили задачу прямого введения европейских правил в России.

Затем в них постепенно и неуклонно стали вводиться термины и пункты из области менеджментов качества, родственные стандартам ИСО 9000.

Европейская общественность не молчала. Появились публикации специалистов, в том числе Джона Шарпа [2; 3].

М. Энисфелд (M. Anisfeld), один из наиболее авторитетных инспекторов GMP, пишет: *«Чем более навязываются эти стандарты ИСО, тем меньше я ожидаю знания GMP и решений, соответствующих GMP»*.

Кто-нибудь из разработчиков последних редакций GMP ЕС прислушался к этим словам? Сделаны ли какие-либо практические выводы?

Нет, никто не слушает и слушать не хочет.

Почему?

Ответ предельно ясен – значит, кому-то эти менеджменты и ИСО 9000 очень нужны.

Кому?

Тому, кто в этом заинтересован.

Доходы «валидационных» и консультацион-

ных фирм от GMP составляют миллионы и миллиарды долларов, и они растут.

В 2008 г. рекомендательный и никого ни к чему не обязывающий документ ICH Q9 был включен в GMP ЕС в качестве необязательного приложения 20. В основной текст GMP включены фразы об анализе рисков, не вызывающие протеста. Приложение 20 было также объявлено как никого ни к чему не обязывающее.

Это был хитрый, макиавеллиевский ход. Необязательное приложение не означает, что на него никто не обратит внимание. Обратили. Да еще как! Оказалось, что предприятиям легче провести «анализ риска», чем выполнять работу по существу, заниматься имиджем дела вместо самого дела. Нашлись инспекторы, которые с радостью встретили возможность не проверять предприятие глубоко, а ограничиться отчетом об анализе рисков.

Все это было объявлено новым словом науки в противовес «консерваторам», которые требуют выполнения каждого пункта правил, объяснения, почему он не выполнен. Тут же появилась армия консультантов, «валидаторов» и публика, понявшая, что «развода» людей на полной бессмыслице, можно получить больше, чем занимаясь делом, и при этом знаний не требуется.

Далее был продуманно и планомерно сделан следующий, казалось бы, безобидный шаг: приложение 20 в 2011 г. было переведено в состав специально созданного для этой цели раздела III. Этим ходом анализ рисков был переведен из разряда приложений в состав основного текста. Чтобы неприличие не так сильно било в глаза, в состав раздела III были включены тексты еще трех других документов.

Включение самостоятельных отдельных документов в состав правил является необычным, странным и ненужным – достаточно сделать ссылки на эти документы. Но потребовалось их искусственное включение, чтобы прикрыть, как фиговым листком, наготу анализа рисков.

Появление раздела III привело к ожидаемому результату. Спрос на анализ рисков резко возрос. Пошел вал публикаций, семинаров, сертификаций и платных услуг на этой ниве.

Анализ рисков в редакции руководства ICH Q9 и раздела III GMP ЕС создан дельцами от GMP в их интересах. Лохотрон работает вовсю и набирает обороты, причем настолько беспеременно, что появились запросы в комиссию ЕС. В результате в ЕС появилось письмо, разъясняющее, что указанные в разделе III правил GMP ЕС методы анализа рисков необязательны для применения. Но анализ рисков в GMP ЕС остался.

Деятели от анализа рисков не потеряли ничего.

Теперь эта саранча устремилась к нам. Уже российские «эксперты» (судя по составу авторов статьи в чешском журнале – в основном, служащие иностранных фирм, промышленяющих тем же бизнесом) требуют введения анализа рисков в России.

Исключением из всего сказанного являются Соединенные Штаты Америки. Там, в отличие от ЕС, есть мощное профессиональное ведомство – FDA, которое анализирует само производство, его суть и качественное содержание, а не жонглирование терминами.

Осмысливая сказанное, задаешься вопросом: а что это за люди, которым доверено разрабатывать нормы и рекомендации по производству лекарственных средств (ICH Q9 и пр.), и каков их уровень? Эти люди работают под вывеской международной организации, которой принято доверять без проверки.

Ответ на поставленный вопрос только один: этим людям доверять нельзя!

Что будет дальше?

Не пора ли нам, русским, сказать свое слово, во весь голос: мы многое покупаем в ЕС и хотим, чтобы за наши деньги мы получали лекарственные средства только от производств, которым можно доверять. Для этого мы будем проверять всех на соответствие GMP, а не менеджментам и анализам рисков.

Мы, потребители, покупаем в аптеке лекарства, а не менеджменты качества. Нам нужна гарантия безопасности лекарств и соответствия их своему назначению, а не сертификаты по надуманным схемам.

## 5. Внимание, опасность!

Крен в Европе от работы по существу к жонглированию псевдонаучными методами означает одно: ослабление внимания к качеству и ухудшение самого качества, невнимание европейских инспекций к этому вопросу, некритичное отношение к сомнительным лекарствам, и, возможно, лоббирование интересов консультантов и «валидаторов» от анализа рисков.

Результат – зримое ухудшение качества. Нелучайно FDA бракует продукцию европейских фирм.

К нам, в Россию, поступает многое из Европы. И нам, потребителям этой продукции, пора потребовать от государства проверять европейских производителей на соответствие GMP и не перенимать слепо сомнительные методы.

Более того, нам пора, видя, что и как делается в мире, заявить о себе.

В Европе правила GMP стали инструментом выжимания денег из предприятий, во многом потеряв первоначальный смысл и авторитет. Россия еще не окучена господами «валидаторами-консультантами». Запах русских миллионов от «валидаций и анализов рисков» не дает покоя прохвостам разного калибра. В этом суть интриг и публикаций.

Если смотреть на GMP ЕС в плане истории их развития, то виден дрейф в сторону утраты здравого смысла, в сторону служения интересам бизнеса от GMP. Это не только не нужно, это вредно, поскольку отвлекает предприятия от работы по существу. Но бизнес на GMP окреп и стал диктовать свои условия.

Да, материальный стимул силен, естествен и необходим.

Но когда за ним нет ничего, кроме наглости и всепронимости, когда знания и даже признаки совести отсутствуют напрочь, он опасен. Эта же идеология упорно протаскивается и Минпромторговли РФ, которое включило «анализ рисков» и «туман из валидаций» в проект обязательных правил GMP.

Получать миллиарды долларов в год буквально ни на чем – очень мощный стимул. Он может пробить любые стены. Но в отличие от сицилийской мафии, вымогатели от GMP работают не кулаками и пистолетами. Они настойчиво и безопасно для себя включают требования в нормативные документы, незаметно и постепенно, прикрываясь туманными псевдонаучными фразами, которые запутывают всех. Результат – ICH Q9 и пр. Реакция общества наступает слишком поздно, когда опухоль пронизжет метастазами весь нормативный организм. Терапия здесь бесполезна, нужна радикальная хирургия.

Последний пример от сентября 2013 г.

Мы разработали проект для одного из производств (проектная и рабочая документация составила 4,5 млн руб.)

Одна из восточно-европейских фирм того же сорта, что авторы статьи в журнале «Новости GMP», берет за аттестацию проекта более 2 млн руб. Дело дошло до заключения контракта и контракт состоялся бы, если бы не стало известно, что авторитетная швейцарская фирма берет за ту же работу 300 тыс. руб.

Незаметно, исподволь формируются органы по сертификации по GMP, некомпетентные и ненужные обществу. Но под маркой GMP уже пересчитывают процент, который можно зара-

ботать взамен (или в дополнение?) дискредитировавшей себя сертификации серий. Под это подгоняется и нормативная база.

Минпромторговли РФ упорно протаскивает проект Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, уже как обязательный документ. Там снова собран весь букет из «валидаций, менеджментов и анализа рисков». На это уже идут весомые средства.

В нашей стране происходят изменения. Одно из них – ужесточение государственного контроля расходов бюджетных средств. Это очень правильно. Но этого мало.

Сейчас при разработке норм можно закладывать лазейки для утечки денег типа «валидаций и анализов риска», превращая эти лазейки в ворота для воровства. Причем нормативные документы создают те же лица, которые на этом будут иметь доход.

Нужен государственный контроль, независимый от разработчиков норм, за тем, чтобы этих лазеек и ворот не было.

## 6. Немного о лицах

Один из авторов упомянутой статьи в чешском журнале, очень самоуверенный молодой человек, ныне позиционирующий сам себя как идеолог GMP в СНГ, несколько лет назад пришел к нам с просьбой помочь организовать сертификацию по GPM.

Мы спросили: может быть, по GPS?

Посетитель уловил подвох и уставился вопросительно. Пришлось помогать: может быть все-таки GMP?

– Да, да, GMP.

Теперь этот Хлестаков вещает в прессе и на семинарах как гуру от GMP.

## 7. Подведем итоги

Принципы обеспечения качества и анализа рисков не новы, они необходимы, но искусственно созданные и навязываемые методы абсолютно не пригодны и уводят в сторону от задач GMP. Они – лишь способы зарабатывания денег на GMP, не только бесполезные, но и вредные, поскольку подменяют дело пустым составлением бумаг и создают иллюзию дела вместо самого дела. Изобретатели наукообразных методов действуют везде, и болезнь приобрела опасный характер.

Известный специалист по надежности проф. И.А. Ушаков, переехавший в США, пишет [1], что он задал вопрос своему другу Р. Маколу, одному из авторов фундаментальной книги «Системотехника» (Гуд и Макол):

– Чем вызвано появление нового направления – науки управления, «*Management Sciences*»?

Ведь была одно время *кибернетика*, потом она породила *системотехнику*, потом возникло *исследование операций*, а теперь – *наука управления*.

– Так ты уже ответил на свой вопрос: смена моды! Каждый раз придумывается новое название, чтобы заставить того, кто платит, раскошелиться – это же новое! Это же лучше, чем было раньше! – сказал с американской прямоотой Макол.

Да, все эти «менеджменты», ИСО 9000, «анализы рисков и валидации» – лишь броские названия, обозначающие этапы искусственного изменения моды на методы взимания денег с производства. Точно так же преднамеренно режиссируются изменения в мире женской моды. Но женская мода не связана с безопасностью и не прикрывается «наукой». Там народ честнее и прямее.

Мир лекарственных средств, как и любое серьезное дело, отличается от декораций: никакая мода в нем недопустима, все должно быть подчинено обеспечению безопасности и качества, ясно и прозрачно, без затуманивания и риторики в угоду чьим-то карманам!

Искусственное затуманивание и менеджменты вредны и превратились в ритуальный танец, который кое-где требуют от производителей. Это дискредитируют правила GMP в здоровом восприятии практических работников, которые интуитивно чувствуют фальшь.

Автор резко выступает против ненужных, искусственно придуманных методов, поскольку на личном опыте знает их вред. У производителя одна и только одна задача: выпускать продукцию в соответствии с заданными требованиями, в постоянно меняющейся обстановке, в реальном времени. Все остальные должны ему помогать.

## Литература

1. Федотов А.Е. Основы GMP. – М. : АСИНКОМ, 2012. – 576 с.
2. Шарп Дж. Лезвие бритвы // Технология чистоты. – 2008. – № 4. – с. 7 – 9.
3. Шарп Дж. GMP от начала до наших дней. Некоторые размышления автора // Технология чистоты. – 2009. – № 1. – с. 3 – 11.
4. John Sharp. Quality in the Manufacturing of Medicines and other healthcare products. – PHSS, Great Britain, 2011.
5. Risk management in the Pharmaceutical Industry. GMP Report No. 3. Edited by Concept Heidelberg. Editio Cantor Verlag, 2008.
6. Управление рисками в фармацевтической промышленности. Обзор GMP № 3. Editio Cantor Verlag. Под ред. Concept Heidelberg. – Editio Cantor Verlag Aulendorf (Германия), 2008.



## Анализ рисков: истоки и результаты

А.Е. Федотов

Статья подготовлена по материалам книги автора «Основы GMP» [1]

### 1. Начало

Основы анализа рисков были заложены в 40 – 60-е годы прошлого века в ракетно-космической, авиационной, приборостроительной и других отраслях промышленности, где отказ технической системы приводил к тяжелым последствиям. Эти работы были непосредственно связаны с развитием теории надежности и во многом были ее частью.

Отличительными особенностями того периода были высокий профессионализм разработчиков, привлечение множества специалистов высшей квалификации к решению проблемы надежности, в том числе из смежных областей. Их коллективный разум позволял принимать ответственные решения в быстро меняющейся обстановке при высоких темпах развития техники. Формализму и поверхностному подходу места не было. Последствия непродуманных решений быстро выявлялись и за них нужно было отвечать.

В некоторых отраслях работа по исключению опасных отказов была основной задачей. Примером служат системы автоматического управления и блокировки на железнодорожном транспорте. Из всех отказов этих систем выделена группа опасных отказов. Под опасной ситуацией понимается ложная информация о свободном пути на станции или блок-участка на перегоне, из-за чего может произойти прием поезда на занятый путь или перевод стрелки под движущимся поездом. Это сложные системы и приборы, которые вобрали в себя множество инженерных находок и остроумных решений. Благодаря им крушения на железной дороге – большая редкость, и происходят они не из-за техники, а из-за людей, которым иногда удается обойти системы защиты. В этой отрасли никто не применял понятие «анализ рисков», хотя вся работа была направлена на исключение риска. Люди занимались делом: анализировали причины опасных отказов и исключали их разными методами.

Сам термин анализ рисков является искусственным и придуманным научными работниками, чтобы создать себе поле деятельности. Автор заявляет об этом с полной ответственностью, поскольку принимал участие в 70 – 80-е годы во многих семинарах и конференциях, где эта тема активно обсуждалась.

Анализ рисков – всего лишь броское название, за которым стоят известные вещи: диагностика и предупреждение отказов, исключение опасных ситуаций, т.е. все, чем занимается теория надежности.

Это не первый и не единственный пример, когда «наука» изобретает новую по названию форму, создающую иллюзию актуальности и новизны, а в действительности позволяющую эксплуатировать неосведомленность окружающих и их веру в полезность «научных разработок».

Скоро выявились два течения в анализе рисков:

- практики, разрабатывающие, изготавливающие и эксплуатирующие сложные системы;
- «кабинетные люди», работники разных институтов.

Первые занимались делом. Им было не до формализма и поверхностных рассуждений. Они несли реальную ответственность за результаты своей работы.

Вторым нужны были диссертации и научные работы, за результаты которых они никакой ответственности не несли. Им нужно было «внедрение» в практику своих трудов и гонорары за них. Так появилось обнаучивание очевидных вещей. Оно не очень вредило практике до 90-х годов. В руководстве промышленностью были, в основном, грамотные люди, сами вышедшие из среды директоров, главных инженеров и ведущих специалистов. При них трудно было протащить ненужный схоластический документ.

Потом пришел рынок. Появилась возможность для неограниченной коммерции, а система технического управления промышленностью разрушилась. Нужно было только создать нормативные документы, обязывавшие предприятия внедрять ИСО 9000, менеджмент качества или ХАССП.

Примерно то же самое происходило на западе. С той разницей, что GMP, качество, стандартизация стали предметом коммерции раньше.

Очень много у нас научных и околонаучных работников, ставящих себя выше практиков. И мало людей дела, которым можно доверять.

А.С. Пушкин недаром писал: «Ученых много – умных мало». Это – фотография и нашего времени.

### *Псевдонаука и реальная работа*

Министерство обороны США утвердило метод анализа FMESA в 1949 г. Об этом пишут многие в подкрепление рекламы метода. Но мало кто пишет, что его отменили в 1989 г., ничего не приняв взамен. Вряд ли это ведомство отказалось бы от полезного документа.

Почему же метод был принят? Нужно понимать то время. Новые виды вооружения появлялись буквально на глазах, почти мгновенно. Их сложность была велика, велика и ответственность.

Построенная в США первая вычислительная машина могла работать без отказа не более нескольких часов. В 1949 г. около 70 % морской радиоэлектронной аппаратуры вооруженных сил США находилось в неработоспособном состоянии, а 50 % оборудования и запасных частей выходило из строя во время хранения на складах.

Невозможно было положиться на эффективные, казалось бы, системы защиты. Они не работали! Состояние тревоги, стресс были очень сильны, требовалось срочное решение проблемы, и это решение лихорадочно искали. Положение усугублялось гонкой, сверхбыстрыми темпами разработок и их реализацией. Радиоэлектронная аппаратура сразу из лабораторий шла в производство, без отработки и испытаний, не говоря о технологической подготовке производства.

Неудивительно, что вовремя оказавшиеся в нужном месте изобретатели методов решения всех проблем нашли поддержку под обещание их эффективности.

Методы эти не дали ничего. В 50-е годы многие пуски ракет в США были неудачными, отставание от СССР в космосе было очевидно. На рубеже 50 – 60-х годов картина изменилась в корне, в том числе в плане обеспечения надежности, за счет привлечения серьезных специалистов, кропотливой тщательной работы, самого детального анализа каждой гайки и сварного шва, понимая, что в ответственном деле мелочей не бывает.

У нас быстрый прогресс в космосе был достигнут именно благодаря этой тщательной и скрупулезной работе.

Высокая надежность техники была достигнута не за счет методов анализа рисков, а благодаря серьезной работе серьезных специалистов. В США это были У. Пирс, у нас – профессора А.М. Половко, Б.Е. Бердичевский и многие другие, создавшие школы специалистов, занимавшихся делом.

Читая опусы по анализу рисков, невольно задаешься вопросом: как человечество жило до сих пор без них?

Соблазн получить легкие решения сложных проблем не нов. Он всегда манил авантюристов. Чего стоит только «академик» Лысенко, десятилетиями гипнотизировавший малограмотных руководителей страны сказками о чудесах в сельском хозяйстве!

Что изменится, если убрать методы анализа рисков, менеджменты качества и пр. и сконцентрировать работу на одном – выполнении требований GMP, не расплясаясь?

Ответ ясен: безопасность и качество продукции повысятся. Предприятия будут заниматься только делом, их жизнь упростится и станет прозрачной, станет ясно, кто есть кто. В убытке будут только «менеджмахи», но для них есть лишь один рецепт – трудотерапия, общественно полезная практическая работа, поначалу самая простая – для формирования здорового сознания.

Анализ рисков – это хорошо раскрученная коммерческая акция, типа ИСО 9000, идущая в фармацевтическую промышленность на смену всем надоевшей и дискредитировавшей себя валидации.

Методы испытаний оборудования становятся конкретными, ясными и требуют специальных знаний. Валидация перестает быть кормушкой для непрофессионалов.

Разговоры о диаграммах Исикавы и пр. носят принципиальный характер. Два противоположных подхода – «теоретиков» и практиков – сталкиваются издавна.

Теоретики, не зная сути дела, пытаются навязать практикам общие схемы, которые якобы позволяют лучше разобраться в ситуации. Эти схемы затуманиваются наукообразными терминами и иностранными словами без перевода на русский язык и часто воспринимаются практиками как «умные» руководства, в которых нужно разбираться и разбираться.

В применении к анализу рисков эти схемы построены на перечислении всех возможных факторов, их анализе, сопоставлении и т.д. Появляется благодатная почва для схоластики, диссертаций и пр. При этом упускается из виду, что по громоздким схемам на практике никто не работает, на них даже не смотрят. Этому есть глубокие психологические и философские корни. Фридрих Энгельс, критикуя лапласовский детерминизм, писал, рассматривая один из примеров, что наука, взявшаяся проследить все возможные причинно-следственные связи, станет не наукой, а пустой игрой.

Такая схема специалисту не нужна, а профану – бесполезна. Построив огромные схемы и деревья отказов, он не способен двинуться дальше.

Специалист действует иначе. Зная процесс и имея опыт работы, он умеет выделить главное, най-

ти причины отказов и предложить меры борьбы с ними. Невозможно учесть и проследить все, нужно уметь найти критические точки, узкие места и, воздействуя на них, решить проблему.

Мы работаем в сфере безопасности, когда статистика не работает и от понятия «вероятность» нужно перейти к понятию «возможность» и исключению этой возможности.

В других сферах, не связанных с безопасностью, статистика также не работает. В начале решения задачи делается допущение, очень сомнительное, а затем гордится теория, которая маскирует это допущение.

## 2. В чем корни путаницы?

### Общее и частное

Уже отмечалось, что сферы, где возникают опасные ситуации, очень разнообразны, при их анализе присутствуют как общие, так и частные факторы. Общее для всех случаев очевидно: нужно установить причинно-следственную связь, или причину опасного события.

Частное требует специальных знаний, и если к ним применять общую схему, то нужно показать ее правильность и полезность.

Всегда есть соблазн: хочется построить универсальный метод, который позволил бы без знания процесса, оперируя символами и формулами, защититься от опасного события.

Таких методов нет. В этом причина путаницы с анализом рисков, многообразия методов и бесполезности большинства из них.

### Обязательные требования и прочие документы

Риски могут быть связаны с опасными ситуациями, а могут лишь приводить к материальному или моральному ущербу, например, при ошибке в торговом партнере или опрометчивом вложении денег в сомнительные акции.

То, что связано с безопасностью, регламентируется обязательными требованиями. В других случаях могут даваться лишь рекомендации, которые каждый волен применять или нет, и которые никого ни к чему не обязывают.

Подходы анализа рисков в первом и втором случаях различаются в корне.

Основой любого решения в технической, хозяйственной или другой области деятельности могут быть:

- нормативные правовые требования (обязательные),
- рекомендации и собственные суждения людей.

В первом случае отправной точкой являются **обязательные** требования, установленные за-

коном, постановлением правительства, техническим регламентом или другим обязательным документом.

Обязательные требования оперируют терминами «**можно**» и «**нельзя**». Здесь нечего исследовать и анализировать. Обязательные требования нужно грамотно выполнять. Конечно, возможны разные варианты реализации обязательных требований. Например, для конкретного асептического производства можно по-разному выполнить планировочные решения и расстановку оборудования, организовать маршруты движения персонала, материалов и готовой продукции. Эти решения могут отличаться размерами площадей высоких классов чистоты (А и В), удобством работы, иметь разную стоимость. Насколько рационально выполнены обязательные требования, зависит от квалификации и способностей проектировщика. Но любые варианты должны отвечать обязательным требованиям. Контроль их выполнения возложен на надзорные органы, т.е. на государство.

Во втором случае решение принимает человек, исходя из результатов анализа и, оперируя понятиями «**лучше**» и «**хуже**».

Обязательные требования могут быть результатом «анализа рисков». Требования к производству и контролю качества лекарственных средств (GMP, фармакопея) постоянно усложняются, появляются новые, ранее не существовавшие требования. Например, в США и Европе в 90-е годы появились требования к инструментальным методам контроля чистоты готовых стерильных лекарственных средств по частицам более 10 и 25 мкм, содержанию общего органического углерода в воде, совсем недавно – к заготовке сырья для приготовления лекарственных средств растительного происхождения и пр. Будучи введенными, эти требования вышли из области анализа и перешли в область обязательного выполнения.

Все это, казалось бы, просто и ясно.

Но не тут-то было. В некоторых странах и изданиях буквально насаждается идеология подмены обязательных требований проведением «анализа рисков». Это – опасное явление. Оно переводит производство из области четких обязательных требований в спорную и размытую область мнений, получаемых путем «анализа рисков». Эти мнения и результаты анализа могут быть разными у разных лиц. Их оценка разными работниками надзорных органов также может быть разной.

Налицо попытка подмены **объективного** подхода **субъективными** воззрениями отдельных людей. Налицо опасная ситуация: **нормы** подменяются **мнениями**. Этот поворот ведет к

произволу, неопределенности и создает почву для коррупции.

Сравним этот случай с правилами дорожного движения. Легко представить себе ситуацию, когда инспектор руководствовался бы не правилами, а «анализом рисков». Общество на это отреагировало бы тут же, весомо, грубо, зримо, по телевидению. В производстве лекарственных средств положение серьезнее. Его болезни скрыты для большинства, а потому – опаснее.

Это фундаментальная проблема любого инспектирования, любых обязательств, любой системы: что является критерием – *то, что записано, или то, что думает инспектор?*

В первом случае процесс объективен и предсказуем, можно заранее планировать работу и быть уверенным, что если утвержденные требования выполнены, то все будет в порядке. Во втором случае приходит неопределенность: решение зависит не от нормы, а от мнения инспектора. Это очень опасный путь.

Особая опасность насаждаемых методов анализа рисков состоит в том, что они **допускают недопустимые события**. Выйдя из кабинета консультанта на предприятия, эта доступность может быть использована кем-то в качестве оправдания своей негодной работы.

В руководстве ИСН Q9 говорится, что *оно не вносит нового в существующие требования, устанавливаемые надзорными органами, и лишь может ими использоваться*. Другими словами устанавливаемые надзорными органами обязательные требования по-прежнему нужно выполнять. К этому императиву не применимы слова «лучше», «хуже», «возможно». Эти требования нужно выполнять!

Что остается кроме обязательных требований? Правильно, необязательные вещи. Если так, то зачем вообще морочить людям голову? Какие обои выбрать в кабинете директора (обязательных требований нет), разберутся и без советчиков. Но в том-то весь фокус и состоит, что декларируется одно, а делается другое.

Дальше незаметно внесена мысль «лишь может использоваться (надзорными органами)». Если надзорный орган что-то использует, то предприятие должно на это реагировать. Тактика незаметного и безобидного, казалось бы, включения нужных кому-то фраз давно используется разработчиками ненужных требований и никчемного оборудования. Все это искусственное накручивание делается, чтобы усыпить бдительность. Записанное вроде бы можно не выполнять, а потом, оказывается – попробуй не выполни!

К этому добавляется гипноз: раз сказано, что это «научный» подход, значит, ему нужно верить. Это ошибка!

Еще 50 лет назад мириады бездельников и демагогов, которые расплодились под флагом системного анализа, обсуждали стоимость человеческой жизни, усредняли гибель людей с материальными потерями и очень обижались, когда им говорили, что их жизнь, судя по результатам работы, стоит меньше.

В серьезном деле с ними не считались.

Потом эта саранча перелетела на свежую почву, в мир неискушенных в кибернетике и системотехнике людей – к производителям продуктов питания и лекарственных средств. Оказалось, что это богатый мир, где можно бесконечно эксплуатировать неподготовленность и доверчивость людей.

Этот мир жестко регулируется. Если что-то провести в качестве обязательного документа, то на этом можно долго и хорошо жить, до тех пор, пока документ не отменят. В этом суть и истоки валидации, менеджментов качества, анализа рисков и прочей искусственно навязываемой предприятиям ерунды. Гораздо дешевле было бы просто платить прихлебателям, скажем 1 % объема продаж, лишь бы они не мешали работать.

В России деятели от анализа рисков до фармации еще не добрались. Они заняты пищевой промышленностью. С нею проще и выручка больше: если объем поставок лекарственных средств в стране составляет 20 млрд долл. США, то одних хлебопродуктов – сотни миллиардов долларов. Деятели перегружены работой, но хлеб лучше не стал. Сплошь и рядом мы покупаем быстро плесневеющий хлеб, значит, хлебопекарни поражены плесенью. Их руководители предпочитают купить сертификат об анализе рисков, а не пригласить специалистов, навести порядок и снизить уровень микробных загрязнений до приемлемого уровня.

Понимая это, нам нужно заранее готовить рубежи обороны, иначе в аптеках появится новое – плесневеющие таблетки.

Методы анализа рисков опасны еще и тем, что произвольная оценка маскируется жонглированием цифрами. Придя в массы далеких от научных фокусов людей, оно создает иллюзию обоснованности. Именно иллюзию, поскольку за «анализом» не стоит ничего, кроме грубых методических ошибок и принципиальной недопустимости ряда методов для задач безопасности.

Пропагандисты методов анализа рисков, менеджментов и прочая публика прекрасно понимают это, но: «А Васька слушает, да ест».

Они планомерно готовят для себя рынок, они усвоили одно – общество должно их кормить. Есть среди них и фанатики. Они верят в могущество цифр, возможность описать сложные процессы общими методами, не вдаваясь в суть самих процессов. Их воспаленный мозг подбрасывает практикам все новые методы.



Нам всем нужно договориться и сказать: «Инициаторы, примените эти методы на себе!»

Главное – это выполнение всех требований GMP, в том числе требований к стабильности продукта, его чистоте или стерильности, к гарантии соответствия документации. Если все это обеспечить, то что остается на анализ рисков?

Дальнейшее повышение гарантии качества?

Это, господа инициаторы, сделают без вас.

Для этого нужны профессионалы, вы к ним не относитесь.

Сказанное не ставит цель свести к нулю роль анализа рисков. Наоборот, ясное определение области применения позволит анализу рисков стать полезным средством поиска трудных мест, обеспечения надежности технических систем и эффективности работы производства в целом.

Автор так резко выступает против начетничества, показухи и формализма, поскольку на личном опыте знает, какой вред они наносят делу. Весь этот ненужный нарос:

- отвлекает от дела;
- создает видимость работы;
- воспитывает в людях сознание того, что

вовсе не обязательно заниматься работой по существу, можно создать видимость работы, так легче и проще, и не надо портить нервы, чтобы убедить всякую бездарь в своей правоте.

Это очень вредно для конечной цели: обеспечения безопасности, качества и надежности.

### 3. Производство лекарственных средств

#### Отправная точка

Существует множество методов анализа рисков, претендующих на универсальность, т.е. применение в различных областях. Сама задача разработки общего метода не проста, поскольку нужно решить, до какой степени он должен быть детализирован: слишком общий метод бесполезен, а подробно детализированный метод превращается в прямое решение конкретной задачи. Общие, тем более искусственно созданные методы могут оказаться непригодными для конкретной области применения.

Если предлагается какой-либо метод, то нужно показать его работоспособность и полезность, т.е. получение при его помощи новых результатов или более быстрое получение результата по сравнению с имеющейся схемой работы.

Этого не сделал никто! Абстрактные методы анализа рисков включены в руководства без доказательства того, что они нужны для производства лекарственных средств и не уведут в сторону.

Опасные ситуации должны исключаться как для новых технических средств на стадии

их *разработки*, так и для известных производственных систем, комплектуемых *стандартным оборудованием*.

В первом случае, до постановки изделия на производство, выполняются научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки, изготавливаются макетные и опытные образцы, затем установочные серии. На каждом этапе проводятся испытания, которые должны выявить несоответствия заданным требованиям.

Во втором случае разрабатывается проект в соответствии с действующими нормами с применением, как правило, *стандартного* оборудования. Риски уже учтены в нормативных документах. Задача проектной организации, а затем строителей и производителей – выполнять нормы. За этим следят надзорные органы. Что остается на долю анализа рисков? Неучтенные нормативными документами ситуации? Может быть. Тогда об этом нужно четко и ясно сказать и предложить решение задачи.

#### Обязательность и добровольность

В производстве лекарственных средств примерами рисков могут служить перепутывание продукции, использование негодных материалов, загрязнение продукции и многое другое, что может нанести ущерб потребителю.

Причинами рисков могут быть недостатки в конструкции оборудования и его отказы, ошибки человека, неправильная планировка помещений и пр.

Работа всех служб предприятия, разработчиков проекта и производителей оборудования направлена на то, чтобы *исключить риск* или свести его к минимуму так, чтобы значения критических параметров не выходили за пределы допустимых значений.

В сферу действия GMP входят, как правило:

- неочевидные события и сложные процессы;
- серийное производство, а не новые разработки;
- обязательные требования, направленные на обеспечение безопасности.

Реальный риск исходит от плохого оборудования, плохого проекта, негодных материалов и пр. Но это – область действия правил GMP и загромождать ее бесполезными понятиями нельзя.

Отправной точкой является установка:

**Для лекарственных средств никакой риск не допустим!**

Готовя рекомендации по анализу рисков, нужно исходить из этой установки и учитывать специфику производства лекарственных средств.

Посмотрим, что сделано в действительности.

### Анализ рисков по ГОСТ Р 52249–2009

ГОСТ Р 52249–2009 является идентичным переводом правил GMP ЕС с одним исключением. В GMP ЕС говорится об анализе рисков в двух местах:

- в части I основного текста (п. 1.5 и 1.6);
- в приложении 20 «Анализ рисков для качества» (теперь часть III).

В ГОСТ включены только пункты из основной части, а приложение 20 опущено ввиду его неконкретности, непригодности к практическому применению, резкой критики со стороны специалистов, в том числе зарубежных, и отсутствия примеров применения.

ГОСТ Р 52249–2009, часть I говорит:

1.5. Анализ рисков является систематизированным процессом оценки, принятия решений и мер, связанных с рисками, влияющими на качество лекарственного средства. Он может проводиться как в перспективном, так и в ретроспективном (на основе предшествующих данных) плане.

1.6. Система анализа рисков должна обеспечивать:

- оценку риска для качества, основываясь на научном подходе, опыте работы и, в конечном счете, исходя из защиты потребителя;
- соответствие принимаемых мер и степень документального оформления процесса анализа риска.

Смысл п. 1.5. ясен, этот пункт повторяет другими словами суть GMP. Целью правил GMP является обеспечение безопасности лекарственных средств, включая оценку, принятие мер и документальное оформление. Витиеватое заявление о систематизированном процессе ничего не добавляет: разве правила GMP – не системный документ, а их создание и выполнение не является систематизированным процессом? «Научность» предлагаемых подходов – тема для особого разговора.

Пункты об анализе рисков ГОСТа носят **общий характер** и **не указывают** на применение **конкретных методов** анализа рисков. Предприятие само выбирает, что и когда анализировать и как это делать.

### 4. Правила GMP ЕС и руководство ICH Q9

До недавнего времени в составе правил GMP ЕС было приложение 20 «Анализ рисков для качества». Оно представляло собой текст Руководства ICH Q9 с аналогичным названием. В 2010 г. это приложение перенесли в состав вновь образованной части III GMP ЕС «Документы, относящиеся к GMP», что не меняет сути.

Как следует из названия, часть III не входит в состав правил GMP, а лишь относится к ним. Во введении к правилам GMP ЕС сказано, что этот раздел включает «лучший опыт» и отражает «ожидание инспекций», а применимость методов указана в самих руководствах.

Выборочный анализ этого «лучшего опыта» показал либо его **абсурдность** (полную нелепость выводов), либо **тривиальность**, когда к полученному с помощью «научного метода» выводу можно прийти очевидным путем, без жонглирования формулами и символами.

Подчеркнем, что в Европе методы анализа рисков **не являются обязательными** для применения. Это сказано в правилах GMP, это четко разъяснено в письме Европейского агентства по лекарственным средствам (*European Medical Agency*) от 31 января 2011 г. *EMA/INS/GMP/79766/2011*. Руководство ICH Q9 также не является обязательным.

Руководство ICH Q9 говорит, что анализ рисков:

- помогает разобраться в процессе,
- позволяет найти причину отказа,
- позволяет отделить главное от второстепенного и принять правильное решение.

Это – многообещающее заявление.

Далее оно дает неполный перечень методов анализа рисков:

- основные методы анализа рисков (диаграммы потоков, контрольные листы и пр.);
- анализ вида и последствий отказов (*Failure Mode and Effects Analysis – FMEA*);
- анализ вида, последствий и критичности отказов (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA*);
- анализ дерева отказов (*Fault Tree Analysis – FTA*);
- анализ риска в критических контрольных точках (*Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP*);
- анализ опасности и работоспособности (*Hazard Operability Analysis – HAZOP*);
- предварительный анализ опасности (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*);
- ранжирование и отсеивание рисков (*Risk ranking and filtering*);
- вспомогательные статистические методы (*Supporting statistical tools*).

### Контрольные листы

Эти листы содержат перечень вопросов (пунктов), которые нужно пройти при подготовке к работе, контроле исполнения, проверке соответствия какому-либо требованию или при поиске причин отказов. Контрольные листы используются давно и широко, в них опять нет ничего

нового. Но пользуясь ими, полезно задать себе несколько вопросов.

Какова детализация контрольного листа?

Кто их составляет, и насколько они отражают действительность?

Можно превратить работу в профанацию и довести ее до абсурда, переписав все 200 стр. GMP в виде таблицы контрольного листа и отмечая выполнение каждого пункта.

А можно (и нужно) GMP знать.

Контрольный лист, возможно, полезен. Но анализ рисков здесь ни при чем. Например, в контрольном листе слева могут указываться требования, далее – значения параметров, а в правом столбце ставится отметка о выполнении. Это делать можно, но когда и до какой степени нужно – решать самому предприятию.

### Еще раз об FMECA

Пример применения метода FMECA дан в статье «Лохотрон от GMP» в этом номере журнала. Рассмотрим другой пример, тоже зарубежный, но для проектирования фармацевтических производств.

Снова строится таблица, все технические системы разбиваются по элементам, указываются риски и пр. Критерий приемлемости принят равным 18. Таблица может расширяться вправо и вниз.

Из таблицы следует, что при отказе парогенератора никаких действий можно не предпринимать. Если так, зачем тратить деньги на парогенератор? Но, согласно таблице, меры по снижению риска принять можно: следует испытать оборудование и наладить контроль работоспособности. Эти меры элементарны и понятны без всякого анализа.

Охлаждению и подогреву придается больше внимания. Иначе можно замерзнуть или попасть в тропики. Показатель  $RPN = 20$  подтверждает очевидное – то, что записано в нор-

мах и известно всем, т.е. дает *тривиальный*, очевидный вывод.

Стены коридоров, где движутся тележки, нужно защищать полосами (брусьями). Это есть в стандартах и ясно любому.

Интересно следующее: несмотря на то, что по анализу рисков ( $RPN = 4$ , что меньше критерия приемлемости, равного 18), защитные полосы все равно предусматриваются.

Для чего тогда проводится анализ рисков?

### Пример применения метода НАССР

Если отбросить весовые коэффициенты, то от анализа рисков остается поиск причин опасного события и принятие решения о корректирующих действиях.

Это нормально.

Вопрос в том, как искать причины.

В отчете ВОЗ [2], стр. 84–130, приводится иллюстрация применения метода НАССР. Составляется очень длинная таблица, в которой указываются технические системы, опасные события и возможные решения со ссылкой на нормативные документы. Эта таблица составляется для всего: помещений, оборудования, энергонабжения и пр. – и занимают десятки страниц.

Главный вопрос: что включать в таблицу?

С этим вопросом связано следующее: нужно ли выполнять все пункты GMP?

Если да, то их все нужно внести в таблицу, и ее объем будет равен правилам GMP. Зачем это делать, непонятно, но предприятие вправе составлять такую таблицу, если ему это удобнее и нагляднее.

Если рассуждать, что какие-то пункты выполнять нужно, а какие-то нет, то это опасный путь. Конечно, в GMP есть гибкие формулировки, применение которых может варьироваться в зависимости от конкретной задачи, но в этом случае еще труднее – нужно обосновать, почему принято именно такое решение.

### Пример анализа рисков при проектировании

№	Система, Процесс	Риск	Оценка риска				Действия	Меры по снижению риска
			A	B	C	$A \times B \times C$		
1	Подготовка воздуха	Нет увлажнения воздуха: – отказ парогенератора; – низкая влажность в помещении	1	3	1	3	Нет	Испытания IQ/OQ Текущий контроль
2	Подготовка воздуха	Нет подогрева или охлаждения воздуха: – механический отказ; – температура слишком высокая или низкая	1	5	4	20	Да	Контроль тепло/хладоносителя Испытания IQ/OQ Текущий контроль
47	Стены	Повреждение тележкой при ее движении	2	2	1	4	Нет	Установить защитные брусья

Рассмотренные примеры отражают общую картину.

Выводы в них либо абсурдны, либо очевидны без всякого анализа.

Автор принадлежит к ленинградской научной и инженерной школе. У нас давать тривиальные решения под маской науки считалось постыдным, а лица, занимавшиеся этим, из дальнейшего общения исключались.

## 5. Мина замедленного действия

Вернемся к руководству ICH Q9 по анализу рисков. Поскольку оно недавно включено в состав Части III правил GMP ЕС, оно может представлять реальную опасность для качества лекарственных средств, реализуемых у нас.

Это руководство говорит, что оно *помогает самому предприятию* и облегчает работу инспектора.

### *В чем же оно помогает предприятию?*

В том, что должны быть построены блок-схемы процессов, найдены критические точки, построены схемы вентиляции, подготовки воды и пр.? Но все это должно быть в проекте! Без этого не будет работать производство!

В том, чтобы был налажен текущий контроль и оформлена документация? Это все предусмотрено правилами GMP!

Или этот анализ нужен, чтобы лучше понять собственное производство? Возможно, но предприятие разберется в этом само. Нужно требовать **выполнения норм**, а не искусственно созданных методов.

Для улучшения собственной работы полезен чужой опыт.

В главе 20 книги приведен свод замечаний по письмам-предупреждениям FDA за 2010 г. Знание опыта других предприятий дает больше, чем любой анализ рисков.

Из всего, что было сказано ранее, следует мораль: документы по анализу рисков очень поверхностны и засорены ненужной или дезориентирующей информацией.

В производстве лекарственных средств **все связано с безопасностью**.

**Для них никакой риск не допустим!**

Нормы надо выполнять, а не оценивать, что выполнять, а что – нет.

Любая опасная ситуация должна быть устранена. На этом строилась и строится идеология высокоответственных систем, обеспечивающих безопасность человека. Другое дело, что при данном уровне развития техники невозможно или нереально устранить какой-либо риск. Тогда перед разработчиками ставится задача найти

средства для устранения риска. В этом и состоит управление научно-техническим прогрессом.

### *Анализ рисков помогает инспектору?*

Руководство ICH Q9 говорит, что анализ рисков помогает также инспектору. Это подтверждает в своей статье инспектор одной из земель Германии [3].

Чем помогает?

Автор статьи пишет, что инспектор располагает малым временем и не успевает детально рассмотреть производство. Если предприятие подготовило документацию по анализу рисков, то инспектору легче ознакомиться с производством и понять работу предприятия.

**В этом подходе кроется фундаментальная ошибка!**

Инспектору дают не первичные документы (схему подготовки воды, комплект спецификаций, протоколы серии и протоколы анализов лаборатории), а вторичные материалы, которые лишь частично повторяют первоисточник. Частично – потому что иначе материалы были бы идентичны оригиналу, т.е. использовался сам оригинал.

Таким образом, заключение о соответствии производства требованиям GMP делается не по первичным документам, а по их трактовке. Но правила GMP устанавливают требования к **первичным документам**, а не к их трактовке, по которой суждение может оказаться необъективным. Зачем нужна трактовка, если есть оригинал?

Производство должно выполнять правила, а не их трактовку, потребитель покупает в аптеке лекарство, а не систему анализа рисков или менеджмента качества.

Судить о производстве по выдержкам из документов или комментариям нельзя, это **мина замедленного действия!**

Если инспектору не хватает трех дней, пусть проверяет две недели. Нам, потребителям, нужно доброкачественное заключение инспектора, а не фикция из суррогатов. Или у инспектора не хватает знаний, он не может читать схемы?

Вот оно что! Опять все поставлено с ног на голову!

Оказывается, анализ рисков нужен инспектору, у которого нет времени или который чего-то не знает (или ничего не знает). Но такой инспектор не нужен, точнее – он вреден!

Правила GMP, лекарственные средства и мы с Вами существуем не для того, чтобы инспектору было проще. Это мы содержим инспекцию, чтобы она правильно оценивала производства, следовала необходимой для этого процедуре и была укомплектована нужными кадрами.



## 6. Что в США?

Там картина другая. На конференции PDA (*Parenteral Drug Association*, не нужно путать с FDA) в Вашингтоне в сентябре 2011 г. зашел разговор об анализе рисков и работе инспекторов FDA. Было отмечено, что в США обращают внимание на суть дела, а в Европе увлекаются формальными методами. То, что FDA смотрит на суть, а не на имидж, подтверждает проведенный автором анализ всех писем-предупреждений FDA за 2010 г. [1].

В них нет ни одного замечания о том, что не применен метод анализа рисков. Только в трех письмах есть упоминание об анализе рисков, но это понятно, предприятие должно анализировать свою работу, и замечания относились к тем, у кого дела совсем плохи.

На той же конференции рассматривался порядок проведения инспекций FDA. Был упомянут известный инспектор Т. Ариста, Этот инспектор проводит на предприятии столько времени, сколько нужно, будь то две недели или более. Он начинает с того, что садится за стол, располагается основательно и просит дать ему проект, например, схемы подготовки воды. Далее он шаг за шагом, клапан за клапаном, шов за швом проверяет схемы, их исполнение, протоколы испытаний – все, что относится к подготовке воды. На это тратится столько времени, сколько нужно, а не сколько выделено.

Инспектор умеет читать схемы и знает, что такое сварной шов, причем не только знает, но и умеет отличить хороший шов от плохого. Он смотрит первичные документы, проверяет их правильность, потом смотрит протоколы испытаний и проверяет соответствие оборудования первичной документации.

Он ничего особенного не делает, только проверяет правильность документации и фактическое соответствие ей. В этом суть работы инспектора. Только так можно выявить недостатки. И для этого нужно только одно – быть компетентным! Так работают зрелые и грамотные люди, которые сами знают дело, проверяют его, а не имидж, их не проведешь горами бумаги.

Возвращаясь к реакции аудитории на инспектирование FDA, отмечу, что была не только обостренная реакция, было уважение к инспектору, его профессионализму, знанию производства и умению найти проблемные места.

Поняв все это, становится ясным, почему FDA доверяет лишь двум-трем инспекциям Европы, а Канада не доверяет вовсе и посылает туда своих инспекторов каждый раз, на каждое предприятие.

Нам тоже не следует доверять инспекторам, которые за два-три дня проверяют предприятие по стопкам бумаги по анализу рисков.

## 7. Рациональный смысл в анализе рисков

Сказанное до сих пор касалось анализа сложившейся ситуации.

А как быть производителям, которым нужно выполнять нормативные требования?

В долгосрочной перспективе нужно добиваться, чтобы абсурдных норм не было. К сожалению, на предприятиях есть люди, которые сами предпочитают прятаться за надуманными методами. Писать бумаги легче, чем заниматься делом по существу. Речь не о них. Нам всем нужно занимать активную позицию и добиваться оздоровления нормативных документов. Но для этого нужно время.

А что делать уже сейчас, коль скоро требования анализа рисков есть?

Прежде всего, нужно иметь в виду, что есть только само требование об анализе рисков, а обязательных методов нет. Предприятие само выбирает, как проводить анализ рисков, можно предложить и собственный подход.

Раз так, то в анализе рисков нужно найти рациональный смысл. Этот смысл различается для действующих и создаваемых производств.

### Действующие производства

Нужно сделать следующее.

1. Провести оценку соответствия производства требованиям GMP. Это может быть внутренний аудит с привлечением, если нужно, сторонних специалистов по отдельным вопросам. Если предприятие само не может провести такой анализ, нужно пригласить аудитора со стороны. Главное, чтобы аудит не был поверхностным или некомпетентным. В этом состоит риск при приглашении сторонней фирмы, и его нужно свести к минимуму.

По результатам аудита нужно самим понять, может ли действующее производство быть приведено в соответствие с требованиями GMP или нет. Если может, то следует составить план организационно-технических мероприятий со сроками выполнения и необходимыми ресурсами. Сроки и ресурсы должны быть реальными.

Если производство безнадежно и его нужно реконструировать или строить заново, то следует оценить, как долго оно еще сможет удержаться на плаву, и принять решение как быть дальше (провести реконструкцию, изменить номенклатуру и т.д.).

2. Привести в порядок систему документации и выполнить все организационные планы согласно GMP.

3. Наладить четкую систему анализа отклонений от спецификаций [1] с документальным оформлением. Это важнейший элемент

анализа рисков. Он позволяет предупредить многие опасные ситуации, в том числе рекламации.

4. Наладить работу по анализу рекламаций, отзывов и возвратов продукции.

5. По результатам анализа отклонений от спецификаций, рекламаций и пр. разработать и принять необходимые меры и проверить, насколько они сняли проблемные вопросы.

6. После устранения причин следует проводить дальнейший анализ процесса (отклонений от спецификаций), анализ надежности (отказов) и устранение недостатков.

Отклонения не только устраняются, они появляются сами.

Важно свести появление отклонений к минимуму. Причины их могут носить постепенный, накапливающийся характер или быть внезапными. Постепенные нужно предвидеть и предотвращать, любые отказы – оперативно обнаруживать и принимать меры по недопущению их вновь.

7. Всю эту работу проводить постоянно, регулярно проводя самоинспекции. Раз в год нужно выполнять ревизию документации, оценивать тенденции в изменении качества и составлять план организационно-технических мероприятий на следующий год.

8. Вести базу данных об отклонениях и отказах, систематизировав ее по причинам.

Эту работу нужно организовать. В книге [1] приведен пример фирмы Nutricia, внедрившей ясную и эффективную систему анализа и предупреждения рисков.

Когда прогресс достигнут, останавливаться нельзя. Нужно продолжать контроль и анализ, так как изменения поставщиков или качества работы одного и того же поставщика, персонала, износ оборудования, внесение изменений и пр. могут быть причиной рисков.

## 8. Подводя итоги

Общеизвестно, что метод не имеет права на существование в двух случаях:

– если он не верен, т.е. дезориентирует пользователя;

– если он дает тривиальный результат, который может быть получен более простым путем или очевиден.

Методы по ICH Q9 попадают под обе эти категории и не пригодны для применения. Само приложение состоит из общих слов и перечня общих методов анализа рисков без их привязки к специфике производства. Это принципиальная ошибка. Подходы к анализу финансовых рисков, чрезвычайных ситуаций и техногенных катастроф отличаются от области применения GMP.

В итоге, руководство ICH Q9:

– не учитывает специфики производства лекарственных средств;

– не апробировано на практических примерах и не содержит их;

– не является обязательным.

Автор готов рассмотреть контрдоводы, т.е. примеры, которые показали бы полезность и правильность любого из этих «методов». Перевод ICH Q9 (приложения 20 к GMP EC) дан в журнале «Технология чистоты» № 2/2009, [www.asincom.info](http://www.asincom.info).

У людей есть еще инерция мышления, есть какое-то доверие к «науке», и эта «наука» бессовестно и бесстыдно пользуется этим доверием, вводя в заблуждение людей. За обилием методов и «ученых» фраз стоит желание разработчиков каждому иметь свою нишу в дележе пирога доверчивости людей и «обнаучить» то, чего нет.

Джон Шарп указывает на опасность методов анализа рисков, несмотря на их декларируемую «добровольность»: могут найтись инспекторы, которые будут ожидать и писать, что HAZOP недостаточен, и надо бы добавить FMECA и FTA [4].

Найдутся и предприятия, которые вместо GMP приготовят коктейль из HACCP, PHA и FTA и удовлетворят им инспектора.

Это опасно!

Метод должен быть:

– полезным;

– новым, т.е. содержать существенную новизну до такой степени, чтобы был смысл им заниматься;

– не содержать лишнего;

– изложен ясно.

Оценивая новый метод, нужно задать вопрос: а что будет, если метод не будет принят? Какие потери понесет практика?

Анализ рисков нужен, но он не панацея от всех бед и имеет ограниченную область применения, преувеличивать которую не следует.

## Литература

1. Федотов А.Е. Основы GMP. – М. : АСИНКОМ, 2012. – 576 с.

2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 37th Report, 908, Geneva, 2003 (WHO technical report series, No 908). Annex 7. Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals

3. Risk management in the Pharmaceutical Industry. GMP Report No. 3. Edited by Concept Heidelberg. Editio Cantor Verlag, 2008.

4. Дж. Шарп. GMP от начала до наших дней. Некоторые размышления автора // Технология чистоты. – 2009. – № 1. – С. 3 – 11.

## Выбор материалов для уборки чистых помещений в соответствии с USP <797> (статьей 797 Фармакопеи Соединенных Штатов)

Мы продолжаем публикацию отдельных докладов с конференции ESTECH-2013 Института наук и технологии окружающей среды (IEST, США), начатую в №2/2013

### Доклад с конференции ESTECH-2013 Института наук и технологии окружающей среды (IEST, США)

Мишель Бок

Simple Solutions for USP<797> Compliance

### Для чего нужна чистота?

- Для предупреждения загрязнений продукции
- Удаление как видимых, так и невидимых частиц и остатков
- Очистка – самый важный этап для успешной дезинфекции
- Остатки и загрязнения могут ослаблять действие дезсредств
- Выполнить требования USP <797>

Simple Solutions for USP<797> Compliance

### Загрязнения в чистых помещениях

Что значит «малые размеры»?

Simple Solutions for USP<797> Compliance

### Загрязнения от людей

- Частицы
  - пыль с одежды и тела, волосы, выдыхаемые частицы табачного дыма
- Органические загрязнения
  - жиры и частицы кожи, частицы слюны
- Микробные загрязнения
  - вирусы, споры, бактерии, пирогены

Simple Solutions for USP<797> Compliance

### Бактерии на коже

- На 1 см<sup>2</sup> находится 1 000 000 бактерий
- Каждую минуту мы выделяем 1 000 частиц, несущих микроорганизмы

Simple Solutions for USP<797> Compliance

### Классификация по USP <797>

ISO 14644-1:1999*		Рекомендуемые уровни действия для микробных загрязнений			
Зона	Класс чистоты	Предельно допустимое число частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм	Отбор проб воздуха** (КОЕ***/м <sup>3</sup> на пластину)	Отпечаток пальцев** (КОЕ на обе руки)	Отбор проб с поверхности** (контактная пластина, КОЕ/пластина)
Наполнения	5 ИСО	3 520	> 1	> 3	> 3
Промежуточная (буферная)	7 ИСО	352 000	> 10	N/A	> 5
Входная зона	8 ИСО	3 520 000	> 100	N/A	> 100

\* Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха  
 \*\* USP <797> "Производство фармацевтических препаратов. Стерильные лекарственные средства" 2008. Фармакопея Соединенных Штатов, Роквилл, Мэриленд  
 \*\*\* КОЕ – колониеобразующая единица

Simple Solutions for USP<797> Compliance

### Классификация по USP <797>

Минимальная периодичность очистки и дезинфекции производственных зон	
Поверхности	Минимальная периодичность
- Зона 5 ИСО (ламинарные шкафы и зоны, шкафы безопасности и пр.)	- В начале каждой смены, перед каждой серией продукции, период времени после окончания очистки до начала работы не должен превышать 30 мин - После проливов или в случае, когда место загрязнения известно или предполагается
- Столы и легкоочищаемые поверхности	Ежедневно
- Полы	Ежедневно
- Потолки	Один раз в месяц
- Полки для хранения	Один раз в месяц

\*\*USP <797> "Производство фармацевтических препаратов. Стерильные лекарственные средства" 2008. Фармакопея Соединенных Штатов, Роквилл, Мэриленд



Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Выбор салфеток

- Требования USP <797> к протирачным материалам:
  - «Все материалы для уборки (салфетки, губки и швабры) не должны выделять частиц, должны быть изготовлены предпочтительно из синтетических микроволокон и предназначены для работы в чистых зонах, и не должны удаляться из соответствующих зон, кроме как для утилизации»
  - USP <797> "Производство фармацевтических препаратов: Стерильные лекарственные средства" 2008. Фармакопея Соединенных Штатов, Рокевилл, Мэриленд, Таблица 3, стр. 28

Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Что такое «не выделяющие частиц»?

- Обычно рассматривают выделение больших видимых частиц, например, от салфеток на бумажной основе, тряпок, бумажных полотенец, хлопка, марли
- Под малым отделением частиц (ворсоотделением) понимают:
  - Отсутствие выделения видимых волокон
  - Отсутствие выделения волокон при трении

Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Рекомендации по выбору салфеток

### Чистота салфеток

- Салфетки из синтетических волокон, как правило, значительно чище салфеток из натуральных волокон
- Существует несколько методов для определения чистоты салфеток
  - Рекомендации Института наук об окружающей среде и технологии (IEST, США): IEST-RP-CC004, IEST-RP-CC018
  - Методы испытаний изготовителя
  - Методы испытаний пользователя

Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Рекомендации по выбору салфеток

### Контакт с поверхностью

- Для эффективного удаления загрязнений нужен полный и плотный контакт салфетки с поверхностью
- При нетщательной протирке контакт с поверхностью может различаться в широких пределах
- Держатели для салфеток (швабры для очистки поверхностей) снижают влияние случайных факторов на контакт с поверхностью
- Литые детали, рамки, покрытие швов и пр. препятствуют хорошему контакту с поверхностью

Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Рекомендации по выбору салфеток

### Растворение остатков

- Салфетка должна передать раствор на поверхность и удалить остатки
- Механическое вытирание способствует удалению остатков
- Салфетка удаляет раствор и остатки с поверхности

### Повторное попадание загрязнений с салфетки на поверхность

- Если салфетка не удерживается загрязнения, то происходит повторное загрязнение поверхности (частицами или остатками химических соединений)
- Исходной причиной повторного загрязнения является чрезмерное увлажнение салфетки
- Состав материала салфетки играет важную роль в попадании загрязнений с салфетки на поверхность (удержание частиц и сорбирование)

Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Оценка выделения частиц двух наиболее распространенных материалов из марли по сравнению с полиэфирным нетканым материалом на основе целлюлозы

- Число частиц  $\geq 0,5$  мкм от марли, рекламируемой как не выделяющий частиц материал:
  - 104 млн/м<sup>2</sup>
- От обыкновенной марли:
  - 394 млн/м<sup>2</sup>
- От нетканого материала на основе целлюлозы:
  - 13,5 млн/м<sup>2</sup>

\*Метод испытаний - по IEST-PR-CC004.2, раздел 5.1



Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Поверхности, подлежащие очистке

- Полы
- Стены
- Потолок
- Рабочие поверхности (изоляторы, ламинарные шкафы, инструменты и пр.)

Simple Solutions for USP<797> Compliance

## Материалы для зон класса 5 ИСО – ламинарные шкафы

	Требования <797>	Хорошо	Лучше	Лучше всего
Сухие салфетки (удаление проливов, нанесение и удаление растворов)	Не выделяющие частиц салфетки и губки	Полиэфирный нетканый материал из целлюлозы	Полиэфирный трикотаж	Стерильный полиэфирный трикотаж Полиэфирный материал из целлюлозы Полиэфирный материал из целлюлозы с низким содержанием эндотоксина
Увлажненные салфетки (фильтрация поверхностей ламинарного шкафа сверху вниз)		Стерильный нетканый материал из полипропилена, полупрозрачный высушенный из раствора		Стерильный полиэфирный материал из целлюлозы Стерильный полиэфирный трикотаж
Швабры для очистки стен и верхней части ламинарного шкафа	Швабры, не выделяющие частиц	Материал швабры из легкого материала в эвдижном чехле		



Simple Solutions for USP<797>- Compliance

## 70%-й изопропиловый спирт (IPA) по USP <797>

- Преимущества**
  - Широкий спектр эффективности (бактерицидные, противотуберкулезные свойства, против грибов и вирусов)
  - Время контакта изопропилового спирта (65-75%) от 5 до 10 мин (иногда добавляют для борьбы с микобактериями)
  - Не оставляет химически активных остатков
  - Не вызывает коррозии материалов
  - Примечание: при отклонениях следует использовать более сильные дезсредства

Simple Solutions for USP<797>- Compliance

## Почему нужен стерильный изопропиловый спирт?

- Многие использовали изопропиловый спирт низкого качества, когда в 2004 г. впервые появился проект фармстатьи USP <797>:
  - существовала опасность загрязнения зон наполнения спорами или спорообразующими бактериями, находящимися в спирте
- В 2012 г. в USP <797> было включено требование использовать 70% стерильный раствор изопропилового спирта. Этот раствор готовят путем фильтрации через фильтр 0,22 мкм для удержания спор и последующей стерилизацией для достижения уровня стерильности  $10^{-6}$



Simple Solutions for USP<797>- Compliance

## Сухие или увлажненные салфетки

Анализ показал, что при определенной степени увлажнения салфетки достигается оптимальный уровень эффективности очистки:

- Увеличивается качество вытирания
- Снижается потребность в растворителе
- Повышается безопасность персонала
- Отсутствует чрезмерное увлажнение

Simple Solutions for USP<797>- Compliance

## Предварительно увлажненные салфетки

- **Особенности**
  - Открываемая и герметизируемая упаковка
  - Различные размеры и состав материала в зависимости от назначения
  - Различная степень увлажнения
  - Наличие салфеток, пропитанных 70%-м изопропиловым спиртом

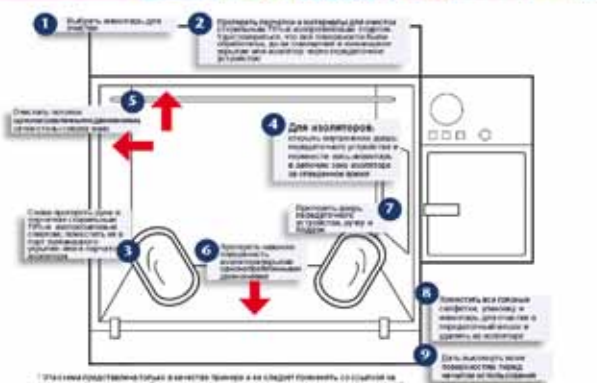


Simple Solutions for USP<797>- Compliance

## Руководство для очистки ламинарных шкафов (зон) и изоляторов

	Область применения	Требования USP <797>
Зона наполнения класс 5 ИСО	Очистка перчаток	Обычное применение стерильного 70%-го изопропилового спирта
	Очистка поверхностей	Вытирание с использованием дезсредства, не оставляющих остатков, например, 70%-й изопропиловый спирт
	Вытирание сухой салфеткой и удаление проливов	Салфетки с низким выделением частиц, одноразовые
	Изоляторы и ламинарные шкафы (зоны)	Частая очистка и дезинфекция поверхностей
	Дезинфекция	Дезраствор, не оставляющий остатков, эффективный и совместимый с материалом поверхности

Simple Solutions for USP<797>- Compliance



1. Вытирание поверхностей
2. Проверить герметичность и целостность для очистки
3. Сухая салфетка, которую можно использовать для очистки
4. Для изоляторов: очистить поверхности перед использованием и после каждого использования, а также для изоляторов в течение всего цикла
5. Проверить герметичность и целостность для очистки
6. Проверить герметичность и целостность для очистки
7. Проверить герметичность и целостность для очистки
8. Проверить герметичность и целостность для очистки
9. Проверить герметичность и целостность для очистки

Simple Solutions for USP<797>- Compliance

## Рекомендации для чистых помещений

	Область применения	Требования USP <797>
Помещения классов 6-7-8 ИСО	Мытье рук	Очистка рук перед переодеванием
	Очистка перчаток	Дезинфекция загрязненных надетых перчаток
	Дезинфекция инвентаря для уборки зон наполнения	Вытирание наружной поверхности стерильным 70%-м раствором изопропилового спирта
	Очистка поверхностей сухой салфеткой и удаление проливов	Салфетки с низким выделением частиц, одноразовые
	Уборка полов	Не выделяющие частиц чехлы для шабр, предпочтительно одноразовые
	Дезинфекция	Салфетка вынимается из упаковки (коробки) с использованием дезсредства - Уборка (очистка) пола дезсредством

Simple Solutions for USP<797>- Compliance

## Инвентарь для уборки

- Специально разработанный и изготовленный для ламинарных зон и перчаточных боксов
  - Размеры и форма должны допускать обработку труднодоступных мест
- Разные варианты легкоъемных чехлов
  - Предупреждают рост микроорганизмов, быстро сохнут
- Инвентарь из нержавеющей стали и алюминия
  - Долговечный и прочный, допускающий обработку дальних углов
- Сухие и увлажненные чехлы
  - Использование сухих чехлов с увлажнением спреем или увлажненных чехлов



Simple Solutions for USP<797>- Compliance

### Системы швабр



- Головки швабр с ламинированием пеной или тканью
- Легкие головки, удобные в использовании и легкозаменяемые
- Легкозаменяемые рамки с ручками
- Использование с чехлом или без него

Simple Solutions for USP<797>- Compliance

### Системы швабр



- Простые и долговечные отжимные устройства для швабр
- Головки для швабр разных размеров
- Легкие вращающиеся головки
- Легкозаменяемые головки из пены или

Simple Solutions for USP<797>- Compliance

### Швабры из микроволокон со скобой (держателем)

- Используются специализированными фирмами, выполняющими уборку по контракту, и собственным уборочным персоналом
- 100%-й полиэфирный материал, смеси хлопка с полиэфирным волокном
- Микроволокна всех размеров и типов от разных поставщиков
- Как правило, обрабатываются в прачечных больших или специализированных фирм
- Обработка головки швабры из микроволокна сторонней фирмой не означает, что на ней нет загрязнений
- USP предусматривает подтверждение соответствия требованиям в случаях повторного использования материалов для уборки

Simple Solutions for USP<797>- Compliance

### Уборка по USP <797>

#### Заключение

- USP требует проведения уборки для обеспечения качества продукции
- Важно знать и учитывать источники загрязнений
- Салфетки должны удовлетворять требованиям USP <797>
- Инвентарь должен обеспечивать проведение уборки легко и эффективно



*Вода — наша специальность!*



## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА

### Комплексные решения

**Вода очищенная, высокоочищенная, вода для инъекций**  
*получение • хранение • распределение*

- Инжиниринг (от проектирования до сервисного обслуживания)
- Орбитальная сварка трубопроводов из нержавеющей стали
- Аудит и модернизация действующих систем на соответствие cGMP и рекомендациям FDA
- Валидация (DQ, IQ/OQ)





## Проверка эффекта приток-вытяжка для снижения микробного загрязнения воздуха, вызываемого кашлем

Доклад с конференции ESTECH-2013 Института наук и технологии окружающей среды (IEST, США)

М. Шинья, К. Итакура, А. Ватанейб

### Содержание

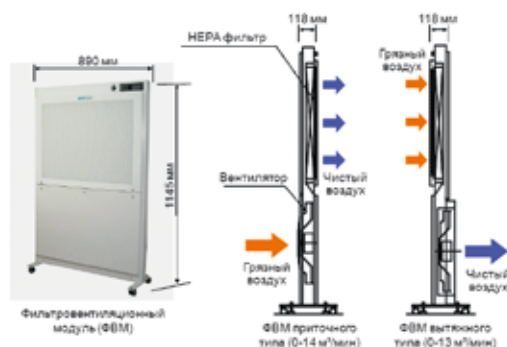
1. Введение
2. Оборудование
3. Эксперимент с перпендикулярным потоком
4. Эксперимент с диагональным потоком
5. Выводы

### 1. Введение



Риск больничной инфекции

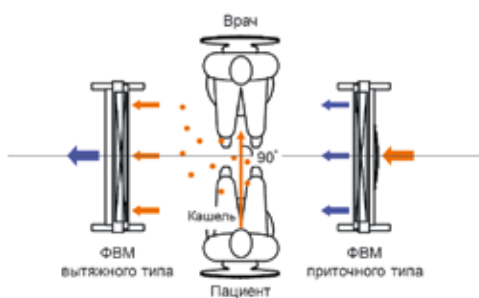
### 1-1. Структура тонкого фильтровентиляционного модуля (ФВМ)



### 1-2. Пример установки (Приток навстречу направлению кашля)

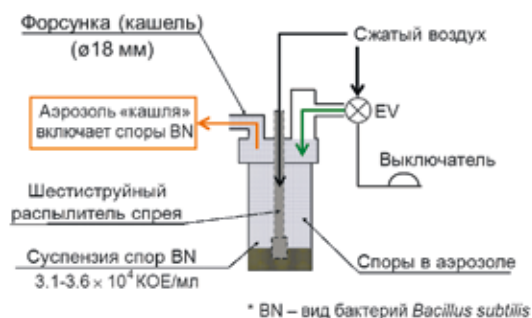


### 1-3. Пример установки (Приток перпендикулярно направлению кашля)



### 2. Оборудование

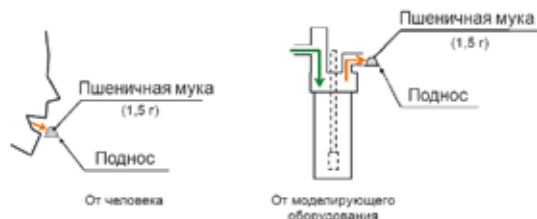
#### 2-1. Установка для моделирования кашля



\* BN – вид бактерий *Bacillus subtilis*

## 2-2. Оценка оборудования моделирования кашля

Сравнение кашля человека и моделируемого оборудованием.  
Используется пшеничная мука.



## 2-3. Кашель, генерируемый человеком и оборудованием



## 2-4. Оборудование для моделирования кашля



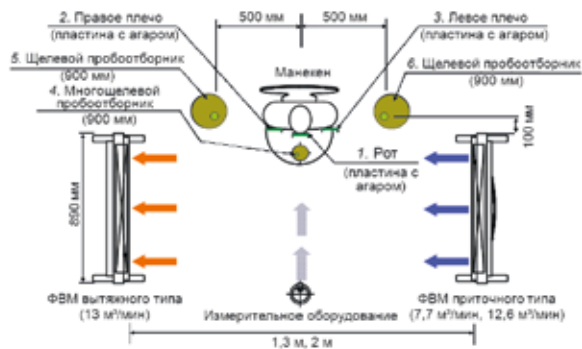
10 кашляний с интервалом 10 секунд

## 3. Эффект от потока воздуха, перпендикулярного направлению кашля

### 3-1. Методы и условия

- Методы проведения эксперимента
  - Капельная инфекция (отбор проб воздуха, чашка с агаром)
  - Аэрозольная инфекция (Отбор проб воздуха)
- Соотношение между потоком воздуха и кашлем
  - Перпендикулярное направление
- Рассеивание между ФВМ: 1,3 м, 2 м
- Расход приточного воздуха: 7,7 м³/мин, 12,6 м³/мин
- Расход вытяжного воздуха: 13 м³/мин (постоянно)
- Размер помещения (стенда): 5,7 × 2,3 × 2,8 м (ш × д × в)

### 3-2. Тест с капельной инфекцией

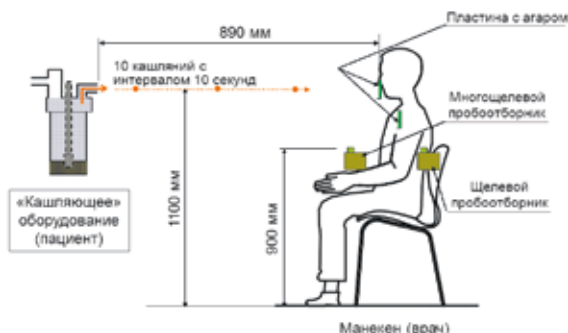


### 3-3. Подготовка оборудования к эксперименту

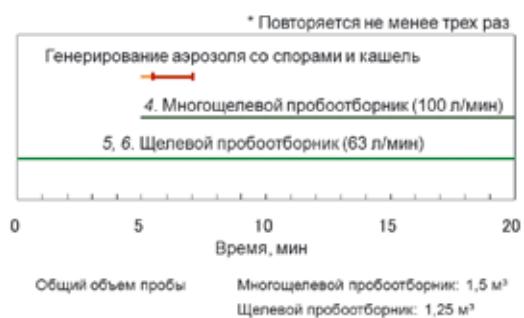


Тест на капельные инфекции

### 3-4. Расположение



### 3-5. Временная диаграмма теста на капельные инфекции





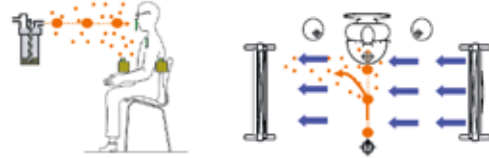
## 3-6. Результат теста на капельные инфекции

Среднее значение, 3 теста

Расстояние между ФВМ, м	Расход приточного воздуха, м³/мин	г. Рот, КОЕ	Плечо, КОЕ		4. Многощелевой пробоотборник, КОЕ/м³	Щелевой пробоотборник, КОЕ/м³	
			2. Правое	3. Левое		5. Правый	6. Левый
2	7,7	13,3	3,7	7,7	6,7	1,9	2,1
	12,6	19,3	7,5	8,7	8,8	1,3	1,3
1,3	7,7	12,6	2,5	6,0	9,1	1,3	1,3
	12,6	16,7	5,5	6,0	5,6	0,8	0,8
Без ФВМ		19,3	3,0	18,3	136,4	6,3	14,0

Расход вытяжного воздуха: 13 м³/мин

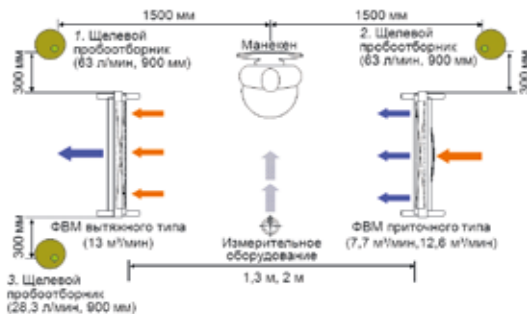
## 3-7. Результат теста на капельные инфекции



Защитный эффект потока приток/вытяжка:

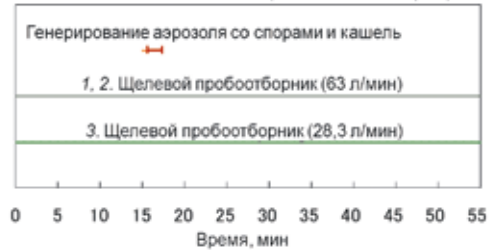
- Для больших частиц – малый (силы инерции)
- Для малых частиц – высокий

## 3-8. Тест на аэрозольные инфекции



## 3-9. Временная диаграмма теста на аэрозольные инфекции

\* Повторяется не менее трех раз



Общий объем пробы  
 1, 2. Щелевой пробоотборник: 3,46 м³  
 3. Щелевой пробоотборник: 1,56 м³

## 3-10. Результат теста на аэрозольные инфекции

Среднее значение, 3 теста (\* 2 теста)

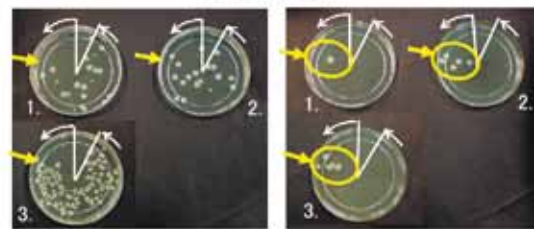
Расстояние между ФВМ, м	Расход приточного воздуха, м³/мин	Щелевой пробоотборник, КОЕ/м³		
		1.	2.	3.
2	7,7	0,5	0,7	2,6
	12,6	0,7	0,6	5,8
1,3	7,7	0,5	0,7*	5,1
	12,6	0,5	0,0*	4,7
Без ФВМ		4,3	6,0	65,7

Расход вытяжного воздуха: 13 м³/мин

- Микробное загрязнение в воздухе снизилось ~ в 10 раз
- Расстояние между предметами оказывает незначительное влияние

## 3-11. Результат теста на аэрозольные инфекции

Период кашля



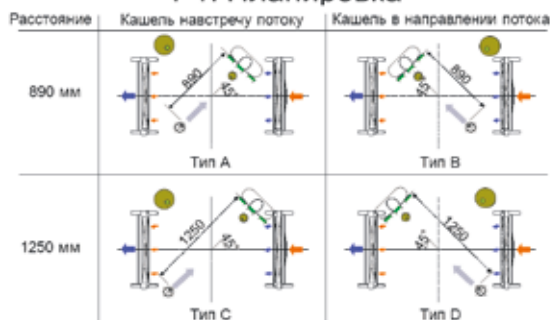
Без ФВМ

При работе ФВМ

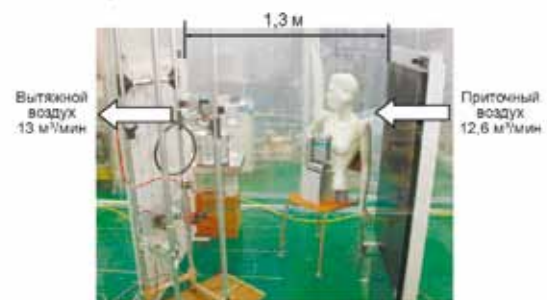
Расстояние между ФВМ = 2 м  
 Расход приточного воздуха = 7,7 м³/мин

## 4. Эффект от диагонально направленного потока воздуха

### 4-1. Планировка



## 4-2. Расположение при диагональном потоке



Планировка «Тип А», тест на капельные инфекции

## 4-3. Результат теста при диагональном потоке

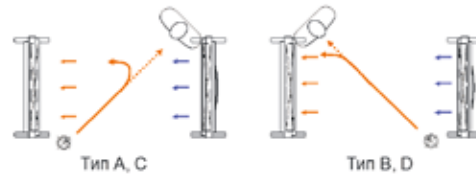
Среднее значение, 3 теста

Расположение	1. Рот, КОЕ	2. Правое плечо, КОЕ	3. Левое плечо, КОЕ	4. Многощелевой пробоотборник, КОЕ/м <sup>3</sup>	5. Щелевой пробоотборник, КОЕ/м <sup>3</sup>	6. Щелевой пробоотборник, КОЕ/м <sup>3</sup>
Перпендикулярно	16,7	5,3	6,0	5,6	0,8	0,8
Тип А	7,0	6,3	0,0	0,0	0,0	-
Тип Б	16,0	6,3	1,7	5,1	-	1,0
Тип С	0	1,1	0,8	9,8	1,1	-
Тип D	1,8	1,8	1,0	16,7	-	1,1

Защитный эффект воздушного потока приток/вытяжка:

- Кашель навстречу потоку (Тип А, С) – высокий
- Кашель по направлению потока (Тип В, D) – низкий

## 4-4. Результаты теста при диагональном потоке



**Защитный эффект высокий**  
Кашель навстречу потоку.  
Сила инерции снижается  
Благодаря встречному потоку воздуха.

**Защитный эффект низкий**  
Кашель по направлению потока.  
Эффект тот же, что и для перпендикулярного потока

## 5. Выводы

- Мы разработали оборудование для моделирования кашля, которое генерирует аэрозоль спор BN для имитации кашля инфицированного пациента.
- Мы оценили защитный эффект при капельных и аэрозольных инфекциях в отношении врача при работе фильтровентиляционных модулей и формировании потока приток/вытяжка между врачом и пациентом.

## 5. Выводы

- Концентрация аэрозоля со спорами BN снижалась в пределах от 1/10 до 1/20 при кратностях воздухообмена от 33 1/4 до 41 1/4. Эффект снижения концентрации не зависит от расстояния между ФВМ и угла потока воздуха.
- Множество капелек достигало врача при отсутствии потока приток/вытяжка. Но для диагонального и встречного потоков концентрация пор снижалась примерно в 10 раз и достигался намного больший эффект, чем при других условиях.

**Комплексные решения чистых помещений с применением интегрированных элементов освещения и вентиляции**



**ENERGOKOMPLET**

Energokomplet / Энергокомплет  
Россия, 124498 Москва, Зеленоград  
Солнечная аллея, д. 5, стр. 20  
Тел: 8(985)769 8574; 8(985)786 9910

WWW.energokomplet.eu  
E-mail: order@energokomplet.eu



## Минимизация распространения частиц за счет перепада давления воздуха и применения воздушных шлюзов

Доклад с конференции ESTECH-2013 Института наук и технологии окружающей среды (IEST, США)

В. Сан



- ### Традиционные подходы к обеспечению давления
- Расчет в процентах**
    - Перепада давления нет:  $SA - (RA+EA) = 0$
    - Повышенное давление (+):  $SA - (RA+EA) = 15\%$  от SA
    - Повышенное давление (++) :  $SA - (RA+EA) = 30\%$  от SA
    - Пониженное давление (-) :  $(RA+EA) - SA = 15\%$  от SA
    - Пониженное давление (--):  $(RA+EA) - SA = 30\%$  от SA
  - Расчет по потоку воздуха**
    - Герметичность помещения: максимальная утечка 0.5 фут<sup>3</sup>
    - Перепада давления нет:  $SA - (RA+EA) = 0$
    - Повышенное давление:  $SA - (RA+EA) =$  минимум 125 фут<sup>3</sup>/мин
    - Пониженное давление:  $(RA+EA) - SA =$  минимум 125 фут<sup>3</sup>/мин
  - Метод уравнений**
    - Расчет перепада давления в зависимости от площади щелей, метод неточен



Частицы проходят через щели под действием двух факторов:

- Перепада давления
- Разницы в концентрации частиц (диффузия)

Эти факторы могут действовать как в одном, так и в противоположном направлениях.

Каков общий эффект?

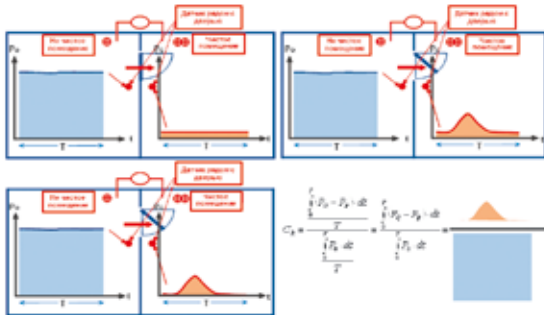
## Общий эффект

Общий эффект при распространении частиц (дверь закрыта)		Перепад давления при закрытой двери (между коридором и чистым помещением)		
		Перепада давления нет	Повышенное давление	Пониженное давление
		$\Delta P = 0$	$\Delta P > 0$	$\Delta P < 0$
Разница в концентрации частиц (между чистым помещением и коридором)	Разницы нет	$\Delta C = 0$	Нет движения частиц	Нет движения частиц
	В чистом помещении концентрация частиц <b>ниже</b>	$\Delta C < 0$	Движение внутрь	Движение наружу
	В чистом помещении концентрация частиц <b>выше</b>	$\Delta C > 0$	Движение наружу	Движение наружу

Преобладающее направление определяется совокупностью двух факторов (давления и концентрации)

## Движение частиц при открывании и закрывании двери

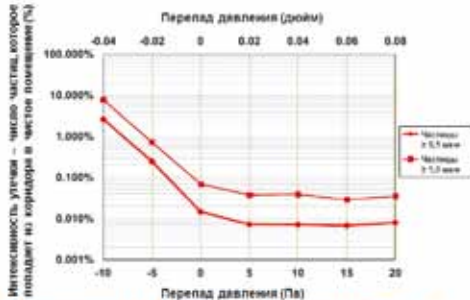
Определение интенсивности утечек



## Интенсивность утечек

- Этот критерий может применяться для **барьерных устройств**, минимизирующих миграцию частиц. Барьером может быть одна дверь, воздушный шлюз (две двери последовательно), мини-окружения или перчаточные боксы
- Чем меньше интенсивность утечки, тем больше эффективность барьера
- Это выражение может использоваться не только для аэрозольных частиц, но и для микроорганизмов. В этом случае число частиц нужно заменить на число КОЕ

## Интенсивность утечки через закрытую дверь при перепаде давления



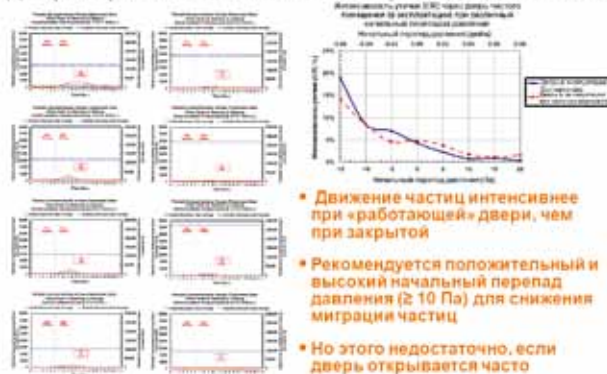
- Положительный перепад давления больше начального ( $\geq 5$  Па, 0,02 дюйма) – достаточный для снижения перемещения частиц

## Интенсивность утечек для различных классов чистоты (дверь закрыта)



- Каждая ступень в градации классов чистоты может добавлять 20% в миграцию частиц
- При различии в класса чистоты на две и более ступени могут потребоваться дополнительные меры защиты

## Интенсивность утечек при «работающей» двери при положительном перепаде давления



- Движение частиц интенсивнее при «работающей» двери, чем при закрытой
- Рекомендуется положительный и высокий начальный перепад давления ( $\geq 10$  Па) для снижения миграции частиц
- Но этого недостаточно, если дверь открывается часто

## Почему при проектировании следует учитывать как «статические» (двери закрыты), так и «динамические» («работающие двери») случаи



- Клапаны регулирования расхода воздуха не обладают достаточным быстродействием (1-3 с) для предотвращения потери давления. Необходимы дополнительные меры ( $\approx 0,25$  с)

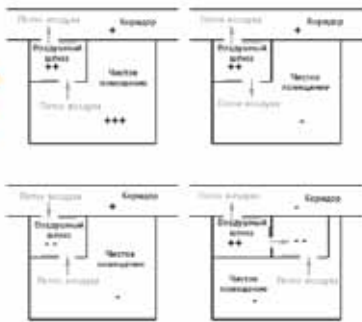


## Воздушные шлюзы в чистых помещениях

Эффективным средством являются воздушные шлюзы с двумя дверями и необходимой задержкой времени, в течение которой объем шлюза замещается полностью или частично отфильтрованным воздухом

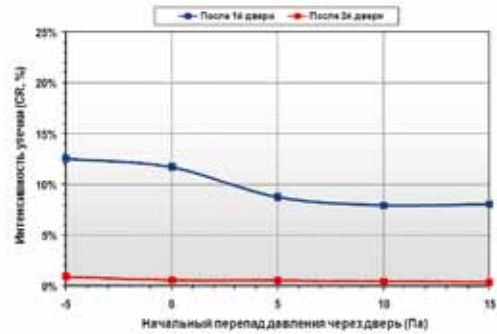
Типы воздушных шлюзов:

- Каскадный
- С повышенным давлением
- С пониженным давлением
- Двойной



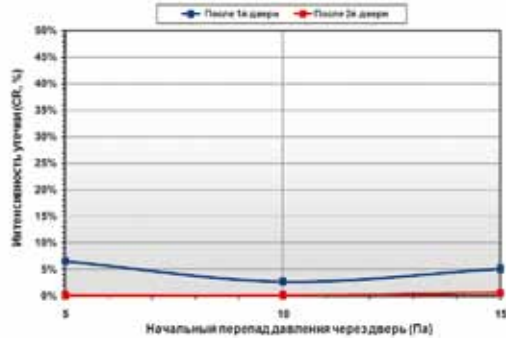
## Каскадный воздушный шлюз

Примечание: для частиц  $\geq 0,8 \mu\text{m}$



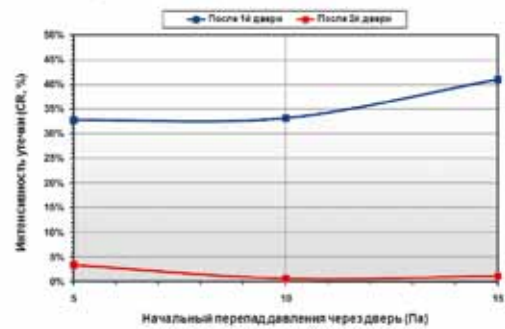
## Воздушный шлюз с повышенным давлением

Примечание: для частиц  $\geq 0,8 \mu\text{m}$



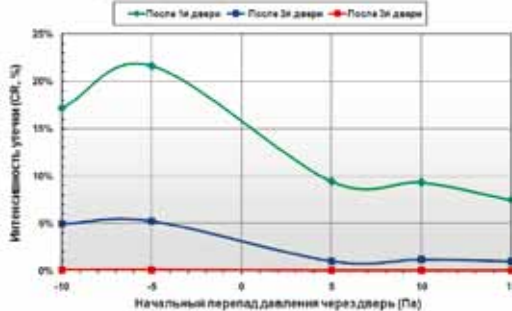
## Воздушный шлюз с пониженным давлением

Примечание: для частиц  $\geq 0,8 \mu\text{m}$

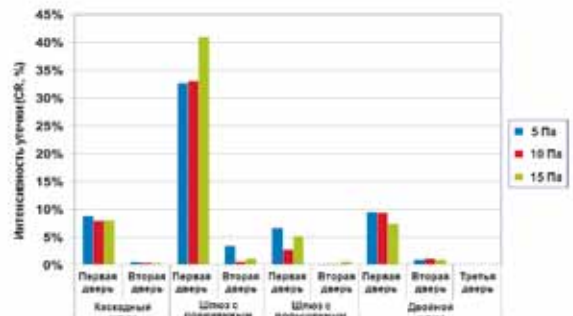


## Двойной шлюз

Примечание: для частиц  $\geq 0,8 \mu\text{m}$



## Интенсивность утечки для всех воздушных шлюзов



## Выводы (1)

- Чистое помещение является естественным барьером, препятствующим распространению частиц. Но при открывании двери давление выравнивается быстро ( $\approx 0,25 \text{ c}$ ), а до полного закрытия двери проходят 6-10 с. Быстродействие клапанов регулирования давления не достаточно ( $\approx 1-3 \text{ c}$ ).
- Интенсивность распространения частиц (утечки) при «работающей двери» (в динамике) значительно выше, чем при закрытой двери (в статике). При частом открывании двери требуются дополнительные меры защиты.
- Эффективным средством является применение воздушного шлюза с двумя дверями с задержкой времени до открывания второй двери, чтобы обеспечить полное или частичное заполнение шлюза отфильтрованным чистым воздухом. Воздушный шлюз может снизить распространение частиц не только при «работающих дверях», но и при их закрытом состоянии.

## Выводы (2)

Перепад давления  $\Delta P$  через ограждающие конструкции чистого помещения

Различия в классах чистоты между чистым помещением и соседней менее чистой зоной	Двери закрыты (статика)	Работающие двери – открывание/закрывание (динамика)
	Минимальный перепад давления $\Delta P$ между помещениями	Устройство воздушного шлюза
Разница в один класс, например, 7 ИСО и 8 ИСО	10 Па	Не требуется
Разница в два класса, например, 6 ИСО и 8 ИСО	10 Па	Рекомендуется, если двери открываются часто (более 30 раз в день): 1. Предусмотреть воздушный шлюз с двумя дверями; 2. Перепад давления минимум 5 Па на каждой двери; 3. Задержка времени между открыванием дверей
Разница в три и более классов, например, 5 ИСО и 8 ИСО Чистое помещение, граничащее с неконтролируемой зоной	10 Па	Требуется: 1. Предусмотреть воздушный шлюз с двумя дверями; 2. Перепад давления минимум 5 Па на каждой двери; 3. Задержка времени между открыванием дверей

## Учебный семинар АСИНКОМ

Москва, 19 – 21 ноября 2013 г.

На семинаре будут рассмотрены актуальные вопросы по внедрению GMP и техники чистых помещений, в т.ч.:

ГОСТ Р 52249-2009 (правила GMP), стандарты по качеству и документации; конструкции чистых помещений, монтаж, испытания и эксплуатация; проектирование и монтаж производств с чистыми помещениями; конструкции чистых помещений; системы вентиляции и кондиционирования, фильтры очистки воздуха; производство субстанций; производство стерильных препаратов; производство нестерильных форм; испытания чистых помещений; приборы контроля чистоты; подготовка воды; чистота воздуха в больницах; аттестация процессов, оборудования и производств.

Преподавание ведут специалисты, имеющие многолетний опыт разработки нормативных документов в данной области, проектирования и строительства предприятий фармацевтической, электронной промышленности и больниц, аттестации (аудита) производств на соответствие требованиям GMP и стандартов на чистые помещения.

Стоимость участия одного человека 21 600 руб., без НДС. Оплата производится в АСИНКОМ:

ИНН 7743050702, КПП 774301001, р/с 40703810300012002229 в ОАО «УРАЛСИБ», к/с 0101810100000000787, БИК 044525787.

Счет или договор высылаются по запросу. Заявку на участие просим направлять на e-mail: [mail@asincom.info](mailto:mail@asincom.info), указав фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, контактный телефон, факс и e-mail. Место проведения семинара: Москва, ул. К. Цеткин, 4, Институт «Биохиммаш», (ст. м. «Войковская»). Схема проезда высылается после оплаты.

При отказе от участия в семинаре после 15.11.2013 г. оплаченная сумма не возвращается.

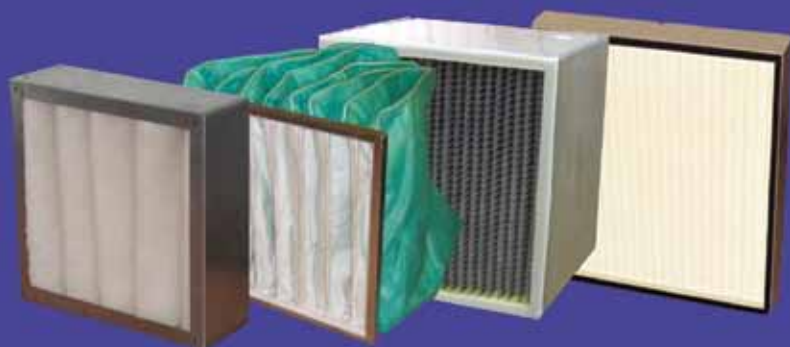
Президент АСИНКОМ

А.Е. Федотов

Семинар по теме «Чистые помещения» состоится 20 – 21 ноября 2013 г. Стоимость участия 14800 руб.  
Программу семинара можно узнать на сайте АСИНКОМ [www.asincom.info](http://www.asincom.info).



## 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







# 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, оснащенном 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, +7 495 459 0659

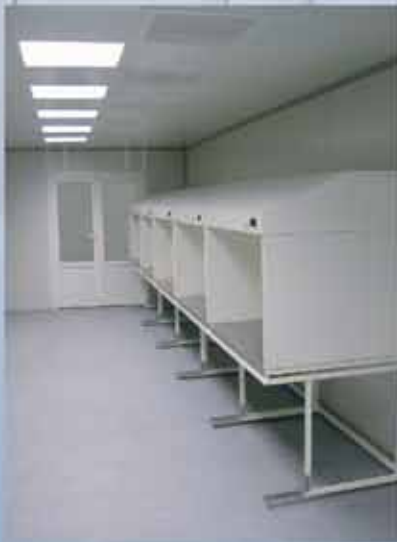
E-mail: [www.invar-project.ru](http://www.invar-project.ru)



## 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

