

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 4/2019

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений



**Статья известных шведских специалистов
проф. Б. Люнгквиста, д-ра Б. Рейнмюллер и К. Ульманн
по защитной эффективности хирургической одежды
на стр. 22–26**

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



Современные технологии Европейское качество



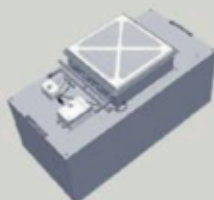
Системы комплексного решения Чистых помещений



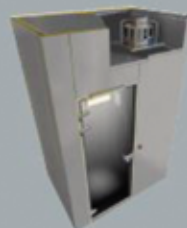
Центральные
вентустановки
в гигиеническом исполнении



Потолочные
воздухораспределители
Фильтры от G3 до U17



Фильтро-
вентиляционные
модули



Воздушные шлюзы
для персонала



Ламинарные поля

№ 86 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. Дроздова
Т. Л. Ломая
П. В. Нагорный
О. В. Проволович
А. В. Шумихин

Ответственный за выпуск
К. С. Исакова

Адрес АСИНКОМ
127299 Россия,
г. Москва,
ул. Космонавта Волкова,
д. 10, стр. 1, офис 207

Тел.: (495) 777-72-31

E-mail: mail@asincom.info

www.asincom-group.ru
www.asincom.info

Предпечатная подготовка
и полиграфическое
сопровождение
ООО «Красногорская
типография»

© Общероссийская
общественная организация
«Ассоциация инженеров
по контролю микрозагряз-
нений» (АСИНКОМ)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия, находящиеся на
информационном обслуживании
в АСИНКОМ 2

Об информационном обслуживании
в 2020 г. 3

ПИСЬМА-ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ FDA

Т. Сандл
Тенденции в развитии требований
надзорных органов к чистым помещениям.
Обзор писем-предупреждений FDA 5

АТТЕСТАЦИЯ ОДЕЖДЫ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

М. Павичич, Т. Вагнер
Аттестация одежды для чистых
помещений на основе анализа рисков и
научного подхода 11

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОДЕЖДА

**Б. Лjungkvist, Б. Рейнмюллер,
К. Ульманн**
Защитная эффективность комплектов
хирургической одежды при отсутствии
и наличии бахил длиной до колен 22

ОБУЧЕНИЕ

Семинары АСИНКОМ по правилам GMP
и чистым помещениям 30

Программа семинара «Основы GMP.
Техника чистых помещений»
18 – 20 февраля 2020 г. 31

План семинаров и конференций
на 2020 г. 32

INFORMATION

Companies
on ASEMCO
information services 2

Information services
in 2020 3

FDA WARNING LETTERS

T. Sandle
Cleanroom regulatory trends:
A review of FDA
warning letters 5

VALIDATION OF CLEANROOM GARMENTS

M. Pavicic, T. Wagner
Risk and science-based
validation of cleanroom
garments 11

SURGICAL CLOTHING SYSTEMS

**B. Ljungqvist, B. Reinmüller,
C. Ullmann**
Protective Efficacy of Surgical Clothing
Systems without and with knee-length
Boots 22

TRAINING

ASEMCO seminars on GMP Rules
and Cleanrooms 30

Program of the seminar
«GMP Basics. Cleanroom technology»
18 – 20 February 2020 31

The plan of training seminars
on 2020 32

*Редакция приглашает специалистов
публиковать свои статьи на актуальные темы
по проблемам правил GMP
и техники чистых помещений.*

*Приглашаем поставщиков оборудования и конструкций,
проектные и конструкторские фирмы размещать
рекламу на страницах журнала.*

*Журнал «Технология чистоты» публикует статьи, обзоры, информацию
о технике чистых помещений в различных отраслях, Правилах GMP, конференциях,
а также рекламу фирм, разработок, продукции*

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2019 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «Агровет»	308010, Белгородская обл., Белгородский р-н, пгт Северный, ул. Березовая, д. 3, стр. 1 Т./ф. (4722) 21-84-21, info@agrovvet31.ru, www.agrovvet31.ru	Производство ветеринарных препаратов
ООО «НВЦ «Агроветзащита С-П» ООО «АВЗ С-П»	129329, г. Москва, Игарский проезд, д. 4, стр. 2 Т. 8 (800) 700-19-93, +7 (495) 729-41-64 admin@vetmag.ru, www.vetmag.ru	Производство ветеринарных препаратов и других продуктов для животных
ООО «АРКТОС»	196240, Россия, г. Санкт-Петербург, 6-й Предпортовый проезд, д. 4 Т. (812) 329-53-68, (812) 324-70-08 contact@arktos.ru, www.arktoscomfort.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ООО «Группа компаний АСП» ООО «ТД СПК»	142700, Московская обл., Ленинский р-н, г. Видное, ул. Школьная, д. 21, а/я, 1138 Т. (495) 926-41-99, info@al-sp.ru, www.ingermax.ru, www.al-sp.ru	Производство ограждающих конструкций для чистых помещений INGERMAX™, Проектирование и монтаж чистых помещений
ООО «Беренсен»	109316, г. Москва, Волгоградский проспект 42, корп. 5 Т. (499) 394-29-58 info@berendsen.ru, www.berendsen.ru	Сервисное обслуживание по подготовке одежды всех видов промышленной деятельности, включая чистые помещения (стирка, стерилизация)
ООО «ВИК – здоровье животных»	140051, Московская обл., Люберецкий р-н, пос. Красково, Егорьевское шоссе, д. 3А Т. (495) 777-60-85, ф. (495) 221-06-17 info@vicgroup.ru, www.vicgroup.ru	Разработка и производство ветеринарных препаратов
ГК Воздушные фильтры ООО «Фильтрационные технологии»	Адрес для получения корреспонденции: 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр. 2 Т. (495) 789-82-20, office@filters.ru, www.filters.ru	Производство фильтров очистки воздуха, оборудования для систем вентиляции и кондиционирования, монтаж, сервис
ООО «ВОСТОК ПОСТ» Аналитический центр валидации и измерений	456320, Челябинская обл., г. Миасс, Турояское шоссе, д. 3/21-1 Почтовый адрес: 456320, Челябинская обл., г. Миасс, а/я 566 Т/ф. (3513)54-32-39, info@vostokpost.ru, www.vostokpost.ru	Аттестация боксов микробиологической безопасности, чистых зон и чистых помещений, проверка боксов микробиологической безопасности на защитную эффективность, замена фильтров и ремонт боксов
ООО «ДЕАКСО РУС» ООО «ДЕАХО»	115432, г. Москва, пр-т Андропова, д. 18, корп. 5, этаж 11 Т. (495) 133-10-75, ф. (499) 346-48-38 info.rus@deaxo.com, www.deaxo.ru,	Генеральное проектирование и генеральный подряд, строительство, чистые помещения «под ключ», BIM – проектирование, создание высокотехнологичной инфраструктуры, комплексные решения по созданию предприятий микроэлектроники, фармацевтики, солнечной энергетики, пищевых производств и производств мед. изделий, оборонной, космической и авиационной промышленности
ООО «ДнСиСи»	111141, г. Москва, ул. Плеханова, д. 7, офис 65 Т./ф. (495) 669-68-39 info@dclean.ru, www.dcclean.ru	Инжиниринг и сервисное обслуживание технических помещений (ЦОД, чистых помещений, серверных помещений), уборка чистых помещений
ООО «ФЗ Иммунолекс»	105318, г. Москва, ул. Мироновская, д. 33, стр. 27 Т. (495) 739-52-97, (495) 739-52-03, ф. (495) 234-46-99 info@derinat.ru	Производство лекарственных средств
ООО «ИНФАМЕД К»	238420, Калининградская обл., Багратионовский р-н, г. Багратионовск, ул. Коммунальная, д. 12 Т. (4012) 31-03-66, secretary@infamed-k.ru	Производство лекарственных средств
ООО «Климатек Инжиниринг» ClimaTech	105005, г. Москва, набережная Академика Туполева, д. 15, к. 2, этаж 3, кабинет №49 Т. +7(495)640-58-48 info@climatic-engineering.ru, www.climatic-engineering.ru	Все направления, связанные с вентиляцией и кондиционированием воздуха. Основные направления: это область особо чистых помещений для медицины, фармацевтического и фармакологического производства, электронной промышленности и разных технологических процессов
ООО «Клин Системс»	111141, г. Москва, 1-й проезд Перова Поля, д. 9, стр. 5 Т. (495) 727-05-28/29 info@clean-systems.ru, www.clean-systems.ru	Проектирование, поставка оборудования и материалов, монтаж инженерного оборудования и строительство комплексов чистых помещений «под ключ»
АО НПК «Медиа-Филтр»	105318, г. Москва, ул. Ткацкая, д. 1 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 «МОДУЛЬ»	603122, Нижегородская обл., г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 199, оф. 31 Т. (831) 262-11-30, доб. 1 info@cleanmodule.ru, www.cleanmodule.ru	Генеральное проектирование и генеральный подряд комплексов чистых помещений «под ключ», создание инженерных сетей и коммуникаций для чистых помещений: от проектирования до аттестации, собственное производство ограждающих конструкций для чистых помещений, обвязка ГХ оборудования
АО «Мосэлектронпроект»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 12, этаж 5, комн. 22 Т. (495) 225-15-22, ф. (495) 708-26-29 info@mosep.ru, www.mosep.ru	Генеральное проектирование производств радиоэлектронной, космической и фармацевтической промышленности. Проектирование чистых помещений по стандартам GMP, ИСО. Аудит производств
ООО «Новофлор»	127106, г. Москва, Нововладыкинский пр-д, д.8, стр.4, офис 1 Т. (499) 110-57-07 info@novofloor.ru, www.novofloor.ru	Напольные покрытия для чистых помещений (поставка, инсталляция)
ООО «ПРОФИТ ФАРМ»	123154, г. Москва, б-р Генерала Карбышева, д. 8, стр. 4 Т. (495) 664 27 89, info@profitpharm.ru, www.profitpharm.ru	Производство лекарственных средств
ЗАО «РОСТЕХНОПЛЮС»	620137, г. Екатеринбург, ул. Чекистов, д. 7 Т. (343) 369-62-88, 369-63-22, 369-63-44, 369-64-55 rostop99@mail.ru, www.rostop.com	Проектирование, комплектация, монтаж, обслуживание систем вентиляции и кондиционирования
ООО «Строительное управление – 40»	Почтовый адрес: 109544, г. Москва, ул. Малая Андроньевская, д. 20/8, стр. 2 Т. +7 (495) 247-55-63 info@su-40.com, www.su-40.com	Полный комплекс услуг от разработки концептуального проекта до ввода в эксплуатацию предприятий в таких отраслях промышленности, как медицина, фармацевтика, микроэлектроника, приборостроение
ООО НПП «Технофилтр»	600016, г. Владимир, ул. Б.Нижегородская, 77, а/я 11 Т. 7 (4922) 47-47-41, ф. 7 (4922) 47-09-25 technofilter@mail.ru, www.technofilter.ru	Разработка и изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе
ООО «Фабрика Фильтров «Весь Мир»	142101, Московская обл., г. Подольск, Нефтебазовский проезд, д. 3 Т. 8(800) 700-42-54, (495)739-76-86 info@ffvm.ru, www.ffvm.ru	Производство воздушных фильтров и фильтрующих материалов для систем приточно-вытяжной вентиляции и систем промышленной аспирации
ООО «Чистые технологии»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д.10, стр. 1, офис 507 Т. (495) 777-72-31 admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru	Проектирование производств с чистыми помещениями. Поставка оборудования для чистых помещений
ООО «ФармИнжиниринг»	105082, г. Москва, Рубцовская набережная, д. 3, стр. 1 Т. (495) 215-00-51 info@ph-e.ru, www.ph-e.ru, www.pharm-engineering.ru	Проектирование, производство и монтаж чистых помещений для различных отраслей промышленности
АО «Филтр»	249855, Калужская обл., Дзержинский р-н, пос. Товарково, Промышленный мкр., д. 1 Т./ф. (48434) 4-10-10 filtr@ftov.ru, glb@ftov.ru, 41010@ftov.ru, www.ftov.ru	Производство воздушных фильтров, фильтрующих элементов и оборудования для очистки жидкостей, а также элементов ограждающих конструкций чистых помещений
ЗАО «Фирн М»	127018, г. Москва, ул. Октябрьская, д. 6 Т./ф. (495) 956-15-43 firnm@grippferon.ru, www.firnm.ru	Разработка и производство новых лекарственных препаратов на основе рекомбинантного интерферона альфа-2
ООО «Флект Индастриал & Билдинг Системз»	117418, г. Москва, ул. Профсоюзная, 23 Т. (495) 589-31-08, ф. (495) 589-31-74 info.ru@flaktgroup.com, www.flaktwoods.ru	Производство и поставка чистых помещений и систем вентиляции и кондиционирования
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 и пылеуловителей для различных областей применения
ООО «Эллара»	601122, Владимирская обл., Петушинский р-н, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20 Т. (499) 253-33-37, (49243) 6-43-08, (49243) 6-42-22 info@ellara.ru, www.ellara.ru	Производство лекарственных средств

АСИНКОМ

АССОЦИАЦИЯ ИНЖЕНЕРОВ
ПО КОНТРОЛЮ
МИКРОЗАГРЯЗНЕНИЙ

Общероссийская общественная организация

Россия, 127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, 10
Тел. (495)-777-72-31 mail@asinc.com www.asinc.com

28.11.2019 № 169

Об информационном обслуживании в 2020 г.

Руководителям

и специалистам предприятий

Уважаемые коллеги!

АСИНКОМ активно работает в области техники чистых помещений и Правил GMP с 1991 г. и объединяет ведущих специалистов в этой области.

Приглашаем Вас рассмотреть возможность заключения договора на информационное обслуживание в 2020 г. (стоимость 15 000 руб.), что позволит Вам:

- участвовать в разработке и обсуждении стандартов по чистым помещениям и GMP;
- получать новые издания АСИНКОМ;
- получать новые стандарты (ТК 184) до официальной публикации;
- выступать с докладами на конференциях АСИНКОМ;
- размещать рекламу в наших журналах со скидкой;

Перечень предприятий, находящихся у нас на информационном обслуживании, публикуется в журналах «Технология чистоты» и на сайте АСИНКОМ, www.asinc.com.

В 2020 г. в счет информационного обслуживания будут выданы следующие материалы:

- Обновленное издание книги «Чистые помещения 2020»;
- Перевод на русский язык правил GMP ЕС по состоянию на январь 2020 г.;
- Перевод руководства FDA «Полнота и достоверность (целостность) данных и соответствие требованиям cGMP – Вопросы и ответы – Руководство для промышленности» (*"Data integrity and Compliance with Drug cGMP – Questions and Answers – Guidance for industry"*);
- ГОСТ Р ИСО 14644-2–2019 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Текущий контроль для подтверждения постоянного соответствия чистоты воздуха по концентрации частиц»;
- ГОСТ Р ИСО 14644-3–2020 «Чистые помещения и связанные с ним контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний» (пересмотр ГОСТ Р ИСО 14644-3–2007);
- ГОСТ Р ЕН 13443-2–2020 «Оборудование для подготовки воды внутри зданий – механические фильтры. Часть 2. Очистка от частиц с размерами от 1 до 80 мкм. Требования к рабочим характеристикам, безопасности и методам испытаний»;
- ГОСТ Р ИСО 14644-12–2020 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 12. Требования к текущему контролю чистоты воздуха по концентрации частиц с размерами в нанодиапазоне»;
- Журнал «Clean Air and Containment Review», SACR, Англия, 4 номера 2020 г.;
- Журнал «Технология чистоты», 4 номера 2020 г.

Мы обучаем специалистов в Москве и на предприятиях, проводим конференции, издаем журнал «Технология чистоты», книги «Чистые помещения», «Основы GMP» и др.

Нами подготовлено около 80 ГОСТов по чистым помещениям, фильтрам, GMP, сжатому воздуху и др. Президент АСИНКОМ является председателем технического комитета по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» и представителем России в ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».

Мы выступаем с докладами на международных конференциях, наши труды публикуются в зарубежных изданиях, мы участвуем в работе Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений (*International Confederation of Contamination Control Societies – ICCCS*).

Всё это оказалось возможным благодаря Вам!

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

В случае Вашей заинтересованности высылаем счет для оплаты организационного взноса.

С уважением,

Президент АСИНКОМ



А. Е. Федотов

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА по GMP от российского производителя



- Собственное производство (сертификат ISO 9001)
- Монтаж чистых сред и технологических газов
- Технологии бесшовной и орбитальной сварки
- Комплектующие от ведущих производителей
- Гибкий подход к каждому проекту
- Валидация (DQ, IQ/OQ, PQ)

- Чистый пар •
- Вода очищенная •
- Вода для инъекций •
- Раздача чистых сред •
- Фильтрация растворов •
- Аквалаб — вода для лабораторий •
- Обвязка реакторного оборудования •

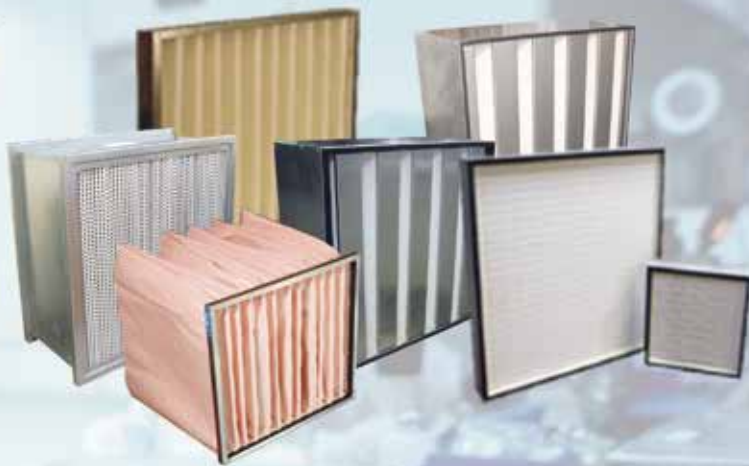
АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»
Ул. Ткацкая, д. 1
105318, Москва, Россия

Тел.: +7 (495) 66-00-77-1 (многоканальный)
Факс: +7 (495) 66-00-77-2

Почта: info@mediana-filter.ru
Сайт: www.mediana-filter.ru



ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ
ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
ЛЮБЫХ ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ



**МОДУЛЬ
ТИПА МВ**
для установки
HEPA фильтров

**МОДУЛЬ С
ВЕНТИЛЯТОРОМ
ТИПА МВ-Д**
для установки
HEPA фильтров

ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3-U17
ГОСТ Р EN 779-2014, ГОСТ Р EN 1822-2010
фильтрующие камеры (СКФ и ССФ)
для размещения карманных
и складчатых фильтров

127238, Москва,
Дмитровское шоссе,
дом 46, корпус 2

+7 499 519-13-99
folter@folter.ru
www.folter.ru

Представительства:
Санкт-Петербург: (+7 812) 346-88-25
Екатеринбург: (+7 343) 286-23-54
Нижний Новгород: (+7 8312) 58-75-16
Невинномысск: (+7 865-54) 347-54
Казахстан: (+7 727) 367-29-18
Узбекистан: +998 909-249-604

Тенденции в развитии требований надзорных органов к чистым помещениям

Обзор писем-предупреждений FDA

Cleanroom regulatory trends:
A review of FDA warning letters

Журнал «Clean Air and Containment Review» (CACR), выпуск № 38, весна/лето 2019 г.
Мы выражаем благодарность автору и редакции CACR за разрешение на перевод и публикацию статьи

Тим Сандл (Tim Sandle)

Основные положения

Чистые помещения остаются в центре внимания инспекций надзорных органов. Всем, кто работает в области фармации и здравоохранения, следует оценивать тенденции развития требований этих органов. Эта задача в Европе трудна, поскольку в ней даются только общие сведения (из-за ограничений на разглашение частных данных) и возникают трудности при сравнении с данными FDA, содержащимися в тысячах писем-предупреждений. Чтобы восполнить этот пробел, в статье рассмотрены письма-предупреждения FDA и обозначены основные тенденции и существенные несоответствия в проектировании, испытаниях и эксплуатации чистых помещений.

Введение

Недостатки в чистых помещениях и работа в чистых помещениях обычно находятся в поле зрения надзорных органов. В Европе информация об инспектировании остается закрытой и защищенной законом (за исключением редких общих отчетов MHRA – Medicines & Healthcare product Regulatory Agency – Надзорное агентство в области лекарственных средств и здравоохранения, Великобритания) [1]. В США, напротив, FDA (Food and Drug Administration – Управление по продуктам питания и лекарственным средствам) размещает все письма-предупреждения (Warning Letters), относящиеся к правилам CGMP, на открытый домен в сети Интернет [2]. Обзор замечаний

писем-предупреждений с замечаниями к чистым помещениям за период с марта 2017 г. по март 2019 г. показывает ряд недостатков, влияющих на фармацевтическое производство.

Оценка этих писем-предупреждений за двухлетний период дает возможность определить стороны чистых помещений, на которые инспекторы обращают наибольшее внимание, а также замечания о несоответствии фармацевтических производств ожидаемому уровню по CGMP.

В настоящей статье рассмотрены основные недостатки чистых помещений по письмам-предупреждениям FDA за два года. Цель – показать фармацевтическим предприятиям и учреждениям здравоохранения критерии для оценки собственных чистых помещений. Письма-предупреждения учитывают критичность операций. Большинство из них относится к производствам стерильных лекарственных средств (в основном, к асептическим операциям). Однако многие замечания полезны для любых объектов фармации и здравоохранения, использующих чистые помещения.

FDA США и письма-предупреждения

FDA является агентством Департамента здравоохранения и социальных услуг Соединенных Штатов, который является одним из исполнительных органов власти в США. FDA оценивает соответствие производств требованиям CGMP путем проведения инспек-

ций. CGMP распространяются на все производственные операции, выполняемые в соответствии с лицензией и нормативными документами. Цели инспекций могут различаться в деталях, но все инспекции предназначены для:

- Обнаружения нарушений закона в пределах юрисдикции FDA и, в этом случае,
- Достижения добровольного устранения недостатков инспектируемым лицом или
- Подготовки необходимых данных для применения FDA принудительных мер, если добровольные исправления не выполняются сразу или неэффективны.

FDA обычно применяет системный подход к инспектированию, проводя выборочный контроль шести различных систем: системы качества, помещений и оборудования, производства, упаковки и маркировки, лабораторий – для оценки соответствия CGMP [3].

Если при проведении инспекции обнаружены недостатки, то они указываются в форме 483. Пример письма-предупреждения показан ниже.

Если ответ производителя не удовлетворяет FDA, то агентство издает письмо-предупреждение производителю с констатацией нарушений правил CGMP в области, регулируемой федеральными требованиями. Указываются недостатки, и это публикуется на сайте FDA. Письма-предупреждения выходят в соответствии с Законом «О безопасности и инновациях Управления по контролю за продуктами и лекарствами» 2012 г. (FDASIA),

section 501 CGMP [4], который предусматривает надзор и контроль за производством лекарственных средств с целью обеспечения качества, включая оценку рисков и обеспечение качества исходных материалов, материалов, используемых при производстве лекарственных средств, и готовых форм.

Тенденции инспекций FDA, относящиеся к чистым помещениям

В 2017 г. FDA выпустила 476 писем-предупреждений, из которых 52 % относятся к фармации и здравоохранению, и 8 % – к медицинским изделиям. 114 писем-предупреждений относились к CGMP (следует отметить, что в 2015 г. было только 42 письма-предупреждения о нарушении требований CGMP).

В 2018 г. число писем-предупреждений, относящихся к CGMP, возросло до 127. Автор выполнил обзор всех таких писем-предупреждений за период с марта 2017 г. по март 2019 г., т. е. 271 письмо-предупреждение. Основные недостатки и тенденции, прямо относящиеся к чистым помещениям или ключевым операциям в чистых помещениях, рассмотрены ниже.

Контроль окружающей среды

Микробиологический контроль (мониторинг) окружающей среды является важным средством оценки того, остается ли чистое помещение в требуемом состоянии. Неудивительно, что этот фактор является ключевым при инспектировании. По-прежнему наблюдается нарушение основных требований к мониторингу окружающей среды (одна из проверенных фирм, например, вообще не проводила никакого контроля).

Однако в последнее время FDA обращает внимание на полноту данных (*data integrity*) по контролю окружающей среды. К этому пункту относятся отсутствие непрерывного контроля (в текущем времени), в т. ч. отсутствие маркировки проб при контроле окружающей среды в точке производственного

Пример текста письма-предупреждения FDA (FDA Warning Letter), направленного производителю стерильных лекарственных средств в Южной Корее, октябрь 2018 г.

При проведении инспектирования наш инспектор установил характерные нарушения, которые заключаются, но не ограничиваются следующим:

1. Ваша фирма не выполняет письменные инструкции по предупреждению микробного загрязнения лекарственных средств, которые должны быть стерильными, включая аттестацию всех асептических процессов и процессов стерилизации (21 CFR 211.113(b)).

Неудовлетворительное выполнение Вашими операторами требований асептики при наладке и проведении операций наполнения для стерильных растворов (b)(4)* ведут к риску микробного загрязнения. Во время подготовки к наполнению оператор касался предметов (b)(4) и в зоне класса 7 ИСО, и в зоне класса 5 ИСО. Затем оператор продолжал наладку оборудования в зоне 5 ИСО, не выполнив дезинфекцию рук, которые могли переносить микроорганизмы из зоны 7 ИСО на поверхности и материалы в асептической зоне наполнения 5 ИСО. Кроме того, 30 января при наполнении (b)(4) раствором на линии (b)(4) наш инспектор наблюдал, что операторы останавливали линию и открывали ее (b)(4) для устранения заторов флаконов более 10 раз в течение 90 мин. В некоторых случаях операторы наклоняли свои головы и туловище внутрь линии (b)(4), находясь над открытыми флаконами. Они снова включали линию без обработки открытых флаконов, которые могли быть загрязнены при их вмешательствах.

В своем ответе Вы указали, что Вы внесете изменения в линию наполнения и проведете обучение операторов порядку движений в помещениях наполнения. Ваш ответ был неудовлетворителен, поскольку Вы не провели достаточной оценки правильности конструкции Вашей асептической линии наполнения. Вы не представили подробной программы по аттестации изменений Вашей линии наполнения путем проведения наполнений средами и визуализации дымом. Вы также не представили никаких данных по обучению операторов. Более того, FDA наблюдала аналогичные нарушения CGMP в конструкции Вашей асептической линии при инспектировании в апреле 2014 г.

В ответе на данное письмо представьте:

- Ваш план действий по обеспечению четкого соответствия требованиям асептики и поведения в чистом помещении. Укажите, как Ваша фирма будет проводить текущий и эффективный контроль при производстве каждой серии. Укажите также периодичность проверок для обеспечения качества, таких как аудиты при проведении асептического процесса и выполнении других операций.

- Тщательный анализ рисков влияния неправильной работы и поведения в чистом помещении, таких как обнаруженные при инспектировании, на качество и стерильность Ваших лекарственных средств.

- Полное и независимое установление всех рисков загрязнения, характерных для Ваших асептических процессов, оборудования и помещений. Обеспечьте независимую оценку рисков, которая охватывала бы, в числе прочего, все действия персонала в зоне 5 ИСО, размещение оборудования и факторы эргономики, качество воздуха в зоне 5 ИСО и окружающем помещении, планы помещений, маршруты движения персонала и материалов.

- Подробный план корректирующих и предупреждающих действий (*corrective action and preventive action – CAPA*) по устранению обнаруженных рисков загрязнения с указанием сроков выполнения. Опишите, как Вы достигнете существенного улучшения конструктивных решений, контроля и технического обслуживания для асептических процессов и повышения квалификации персонала.

(b) (4) указывает на отредактированное содержание, относящееся к данной компании.

процесса, где отбиралась пробы, или отсутствие записей всех данных по отбору проб на каждый образец (например, указывается только продолжительность и время отбора пробы на седиментационную пластину из комплекта пластин). В некоторых компаниях не выполнялись требования к контролю ростовых свойств питательной среды, используемой для оценки чистых помещений, или, если такой контроль выполнялся, в тестовую панель не включались изоляты окружающей среды. В некоторых письмах отмечено отсутствие письменных методик по проверке того, что приготовленные среды постоянно соответствуют стандартам качества и чистоты.

Основные недостатки относятся, однако, к счету колоний. Примеры в письмах-предупреждениях разнообразны:

- от подозрений в мошенничестве, когда число колоний по протоколу было равно нулю, но инспектор повторно проверил пластины и обнаружил на них колонии;
- до нарушений в счете колоний, когда микробиолог указал в протоколе одну колонию, а с точки зрения инспектора на пластине было две колонии рядом;
- в обращении с образцами до инкубирования (после завершения отбора пробы);
- или неиспользовании средств счета колоний (с источниками света и увеличительными линзами).

Замечание о счете на пластине, вероятно, относится к документу FDA 2018 г., содержащему вопросы и ответы по полноте данных [5], который говорит о необходимости второй проверки счета на пластинах.

Замечание о полноте контроля содержится во многих письмах-предупреждениях за пределами рассмотрения чистых помещений. Замечания к полноте данных от счетчиков частиц отсутствуют, но хорошей практикой является проверка того, что счетчик частиц соответствует тенденциям по письмам-предупреждениям. Ин-

спекторы FDA склонны обращать внимание на:

- Несвоевременное ведение протоколов;
- Отсутствие данных об аудитах;
- Исключение, фальсификацию, изменение или другие манипуляции с данными.

К контролю окружающей среды также относятся повторяющиеся случаи неудовлетворительного поиска первопричин, когда в чистом помещении было обнаружено микробное загрязнение. Оно появляется особенно там, где есть организмы с существенно более высокой теоретической резистентностью к дезинфекции, такие как грибы или бактериальные споры. Приводятся также программы контроля чистых помещений, относящиеся к периодичности и объему мониторинга. Например, было отмечено, что на одной фирме не выполнялся контроль окружающей среды в чистом помещении контроля на стерильность.

Замечания к контролю окружающей среды распространяются также на неудовлетворительную оценку тенденций изменений. Отдельные результаты контроля мало о чем говорят, как в отношении соответствия заданным пределам, так и в отношении отклонений. Убедительные данные об истинной картине могут быть получены только при оценке тенденций. В одних случаях фирмы не выполняли оценку тенденций. В других FDA сочла, что оценка тенденций выполнялась для слишком короткого времени, в одном из примеров – в течение всего одной недели.

Есть много примеров неудовлетворительного контроля окружающей среды, например:

- Не выполнено достаточное число идентификаций микроорганизмов;
- Не определялись характеристики обнаруженных видов микроорганизмов;
- Отбор проб выполнен неудовлетворительно, включая случай, когда отбор проб с пальцев на пластины был вы-

полнен «для левой и правой рук в различные дни», что, естественно, было признано FDA «неприемлемым»;

- Невозможность установить места отбора проб и пределы действия и предупреждения;
- Отсутствие данных об отборе проб во всех точках с установленной периодичностью;
- Отсутствие контроля чистых помещений после периода выключения для оценки влияния работ по техническому обслуживанию на окружающую среду;
- Нечеткое указание обстоятельств, при которых наблюдались отрицательные тенденции или выход за допустимые пределы;
- Недостаточное расследование случаев, когда были обнаружены опасности загрязнения;
- Плохие инструкции по отбору проб, которые не содержали указаний на расположение точек отбора проб и длительности отбора проб в чистых помещениях.

Подводя итог этим наблюдениям, важно отметить, что программа текущего контроля (мониторинга) выполняется постоянно, анализ проводится тщательно с документальным оформлением.

Асептические методы

В ряде писем-предупреждений отмечены нарушения работы в асептических зонах со стороны персонала чистых помещений, установленные инспекторами. Например, в течение первых трех месяцев 2019 г. в трех письмах-предупреждениях рассмотрено неправильное поведение персонала в асептической зоне (отсутствие регистрации вмешательств в асептическое ядро в протоколах серии, быстрые движения персонала вместо медленных и осознанных движений, необходимых в условиях асептического процесса). В последних письмах-предупреждениях прослеживается тенденция, когда инспекторы FDA (непосредственно или при просмотре видеозаписей) внима-

тельно наблюдают за операторами, выполняющими асептические операции. Другим примером плохой работы является работа в перчатках, имеющих повреждения.

Кроме того, в ряде случаев была выявлена недостаточность контроля, поскольку персонал не дезинфицировал перчатки перед выполнением критических операций или перед проведением контроля окружающей среды.

Граница между асептическим ядром и окружающей средой также является предметом внимания надзорного органа (барьер между зонами **A** и **B** по GMP EC). В одном наблюдении одежда операторов касалась других предметов за пределами зоны **A** с односторонним потоком, а при возвращении в зону **A** не выполнялась обработка всей поверхности кистей рук. В двух организациях были отмечены случаи, когда персонал регистрировал несколько колоний микроорганизмов на пальцах перчаток при контроле на пластину, но никаких действий принято не было.

Проект чистых помещений

В нескольких письмах-предупреждениях отмечены недостатки проектов чистых помещений. В основном, замечания относятся к пространству (например, не позволяющему эффективно разделять оборудование), слишком большому числу операторов в чистом помещении (или отсутствии обоснования, сколько операторов может находиться в чистом помещении) или неудовлетворительному определению маршрутов движения в процессе. Еще один вопрос, который встречается в разных письмах-предупреждениях, относится к материалам. Это либо старые производства (сохранение выпуска лекарственных средств на старых производствах является серьезной проблемой), либо плохое состояние материалов и оборудования, например, наличие коррозии после обработки нержавеющей стали хлорсодержащими дезсредствами. Опи-

сан случай, когда стены чистого помещения класса 8 ИСО (зона **C** по GMP EC) были покрыты винилом не полностью, винил был только на верхней части каждой стены.

В этих случаях следует выполнять более частый текущий контроль условий в зоне и контроль оборудования, чтобы быстро проводить ремонт, при необходимости.

В одном письме-предупреждении приведен случай непринятия мер по устранению неисправности, обнаруженной при контроле целостности HEPA фильтров (нарушение герметизации вокруг фильтров). Компания зарегистрировала неисправность в марте 2018 г., но выполнила поиск причины неисправности в течение месяца после ее обнаружения и до июня того же года все еще решала вопрос о новой конструкции для установки фильтра.

Оценка чистых помещений

Наиболее часто встречающимся недостатком при оценке чистых помещений является визуализация потоков воздуха, которая требуется для зон 5 ИСО по стандарту ИСО 14644 (зона **A** по GMP EC). Испытание либо неправильно планируется и выполняется только в «оснащенном состоянии» (а нужно в «эксплуатируемом», чтобы показать, что происходит при вмешательствах в асептическом ядре), либо отсутствует адекватная реакция на обнаруженное, например, при турбулентности потока воздуха, в то время как он должен быть односторонним.

Пытаясь показать еще большее внимание к контролю загрязнений, одна компания решила компенсировать недостаточный поток воздуха «дополнительным» контролем окружающей среды, впадая в попытку обосновать плохой метод работы. Это относилось к емкости для пробок в машине наполнения, где имело место нарушение одностороннего потока, приводящее к риску микробного загрязнения.

Некоторые компании оценивают кратность воздухообмена

одностороннего потока, не регистрируя его скорость. Интересно, что в достаточном числе писем-предупреждений продолжают использовать слово «ламинар». Другое наблюдение установило, что отсутствует сигнализация исправности установки с односторонним потоком, предупреждающая операторов о прекращении подачи воздуха от HEPA фильтров. В этом письме-предупреждении указывается на отсутствие бесперебойного питания для чистых помещений или установок с односторонним потоком воздуха.

Продолжая тему мониторинга, отметим, что в другой компании не был предусмотрен непрерывный контроль перепада давления воздуха и не было средств оповещения персонала в случае отсутствия перепада давления или отрицательного давления. В некоторых случаях не было активной сигнализации для воздушных шлюзов.

Для того чтобы снизить вероятность получения письма-предупреждения, следует регулярно рассматривать вопросы, относящиеся к проекту, и предпринимать корректирующие действия для гарантии поддержания потока воздуха, особенно при работе персонала в критической зоне.

Испытания с наполнением средами

Испытания с наполнением средами являются важной частью аттестации асептических процессов. Письма-предупреждения FDA приводят ряд примеров неправильных испытаний с наполнением средами. Частыми причинами этого служат: наполнения средами, не являющимися представителями для реального наполнения продуктом, неудовлетворительный контроль окружающей среды при наполнении средами и неинкубирование всех наполненных единиц и составных частей (исключение недостаточного наполненных или переполненных средой флаконов). Каждый из этих случаев рассматривался как риск для стерильности.

Аттестация процессов очистки

Во множестве примеров показаны ошибки при аттестации процессов очистки оборудования и принадлежностей. Основным недостатком является неправильная разработка методики аттестации, вследствие чего сама аттестация проводится неверно. FDA считает нужным подвергнуть критике при выполнении очистки такие недостатки как отсутствие ополаскивания кислотой или щелочью или неудовлетворительное ополаскивание растворами с использованием воды для инъекций. Процессы очистки могут быть как ручными, так и автоматическими. FDA обращает особое внимание на природу ручных методов очистки, обуславливающую их неконтролируемость и непостоянство.

Дезинфекция

В письмах-предупреждениях указывается на несколько различных факторов, относящихся к дезинфекции. Это относится к случаям, когда невозможно как следует провести очистку и дезинфекцию, например, пропуск некоторых мест в чистых помещениях или наличие в чистом помещении оборудования, которое препятствует эффективной очистке чистого помещения (например, неподвижные предметы, вокруг которых и под которыми не удастся легко выполнить очистку). В некоторых случаях порядок очистки и дезинфекции признается неудовлетворительным из-за обнаружения «нежелательных» микроорганизмов (таких как Грам-отрицательные бактерии в зоне асептического производства). Например, одна фирма готовила дезинфицирующие растворы на водопроводной воде вместо воды очищенной. Водопроводная вода была источником нежелательных микроорганизмов. В других случаях (есть несколько примеров) компании были подвергнуты критике за то, что не использовали спoricидное средство при дезинфекции и не использовали в асептической зоне стерильные дезинфицирующие растворы.

В письмах-предупреждениях также отмечены недостаточная эффективность растворов или неудовлетворительный анализ эффективности дезинфекции. FDA не принимает контроль суспензий для оценки дезсредства, а требует проведения контроля поверхностей. Некоторым компаниям были даны замечания за то, что они при контроле поверхностей (или образцов) не проводили контроль для всех представленных поверхностей (или, в качестве альтернативы, не выполняли оценку рисков для обоснования выбора поверхностей). Если выбрать в качестве представителей поверхностей на типовом фармацевтическом предприятии для оценки эффективности нержавеющей стали, стекло и винил, то, скорее всего FDA признает это неудовлетворительным.

В некоторых письмах-предупреждениях указываются недостатки методов очистки. К ним относится повторное загрязнение операторами недавно обработанных зон (если уборка проводится не в направлении от самого удаленного участка помещения к выходу), использование непригодных методов уборки (например, неиспользование систем с двумя или тремя ведрами) и применение непригодного инвентаря (внутри чистого помещения был отмечен случай применения щетки с проволоочными волокнами).

Соглашение по качеству для работы в чистых помещениях

FDA ожидает, что между фармацевтическими фирмами и исполнителями работ по контрактам заключены действующие соглашения по качеству. Соглашение по качеству представляет собой всеобъемлющий письменный документ, который определяет ответственность подразделений качества каждой из сторон в производстве лекарственных средств по контракту согласно CGMP. В этом соглашении обе стороны могут определить, установить и документально оформить эту ответственность сторон. В

этом контексте в двух письмах-предупреждениях указано, что предприятия не имели соглашения по качеству с поставщиками одежды для чистых помещений. В письмах-предупреждениях это не указано, но важно, чтобы между компаниями, заключившими контракт на классификацию чистых помещений по ИСО 14644 также были заключены соглашения по качеству*.

Письменные инструкции и оценка риска

Фармацевтические предприятия и учреждения здравоохранения, которые не создают систему документации или не следуют ей, являются обычным предметом замечаний в отношении CGMP, рассмотренных и в этой статье. К такой документации относятся инструкции, устанавливающие требования по контролю загрязнений. Есть несколько примеров, когда оценка рисков не проведена или проведена неправильно (известен случай, когда пренебрегли контролем перепада давления, основываясь на методе *FMEA – Failure Modes and Effects Analysis*) или не учтены факторы высокого риска**.

Заключение

В статье рассмотрены основные темы и тенденции из писем-предупреждений FDA, относящихся к чистым помещениям и работе в них. Такая статья может лишь акцентировать внимание

* В отечественной практике принято указывать обязанность исполнителя провести классификацию чистых помещений по ГОСТ Р ИСО 14644-1. Больше ничего не нужно. Все, что требуется (наличие калиброванных приборов, обученного персонала и пр.), указано в ГОСТе. Повторы вредны, нивелируют смысл документов и усиливают представление о GMP как о ненужных горах бумаг – *Примечание переводчика (АСИНКОМ)*

** Эти примеры подтверждают то, что формальные количественные методы анализа рисков непригодны, вредны и вводят в заблуждение (см. журнал «Технология чистоты» № 3/2018, находится в открытом доступе на сайте www.asincom.info, и в других публикациях АСИНКОМ) – *Примечание переводчика (АСИНКОМ)*.

и кратко рассмотреть основные вопросы. В то же время она дает точку отсчета для тех, кто работает в чистых помещениях в фармацевтической промышленности и в здравоохранении. Из многих писем-предупреждений FDA видно, что FDA уделяет пристальное внимание анализу работы производителей лекарственных средств в США и в международном масштабе.

Чистые помещения и работа в них занимают центральное место. Более того, как следует из писем-предупреждений, FDA считает, что многие ответы на письма-предупреждения не обоснованы из-за недостатков в документации и отсутствия доказательств эффективности корректирующих действий. Эта точка зрения указывает на необходимость построения четкой системы качества, обеспечивающей создание и эксплуатацию чистых помещений.

Библиография

1. Sandle, T. (2017) MHRA annual deficiency review highlights sterility assurance issues, GMP Review, 1692): 4-7

2. FDA. Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations – Warning Letters at: <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>

3. Barr, D. and Sandle, T. (2014). System Based Approach to Inspections. In Saghee, M.R. (Ed.) Pharmaceutical Regulatory Inspections, Euromed Communications: Passfield, UK, pp119-182

4. U.S. government. Public Law 112-144, 126 Stat. 993, Amendment to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act as passed by the 12th Congress <https://www.govinfo.gov/congress/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>

5. FDA. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, December 2018 at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>



Тим Сандл (Tim Sandle), PhD, CBiol, MSBiol является руководителем подразделения микробиологии в Лаборатории биологической продукции Соединенного Королевства (UK Bio Products Laboratory) и приглашенным лектором в университет Манчестера (University of Manchester). Кроме того, Тим является членом рабочей группы LBI/30 комитета по чистым помещениям Британского института стандартов (BSI Cleanroom Committee) и Фармацевтического комитета (Pharmig committee). Также он ведет свой блог: Pharmaceutical Micro-biology – <http://www.pharmamicroresources.com>

Профессиональная уборка чистых помещений

За **5** лет

убрано более

60 000 м²

чистых помещений
класса 3-8 ИСО



Выполняем полный комплекс работ по обслуживанию чистых помещений:

- ежедневная и генеральная уборка чистых помещений для микроэлектроники и фармацевтики
- сопровождение протокола чистоты на всех стадиях строительства чистых помещений
- замеры уровня запыленности для классов 4-8 ИСО с предоставлением отчета по чистоте
- замена фильтров и периодический контроль их целостности
- аттестация/валидация чистых помещений
- обслуживание систем вентиляции, автоматики и электроснабжения

Аттестация одежды для чистых помещений на основе анализа рисков и научного подхода

Risk and science-based validation of cleanroom garments

Журнал «Clean Air and Containment Review» (CACR),
выпуск № 39, лето/осень 2019 г.

*Редакция журнала благодарит авторов Миленко Павичича (Milenko Pavicic) и
Тьерри Вагнера (Thierry Wagner), редакцию журнала Journal of GXP Compliance и журнала
Clean Air and Containment Review (CACR) за разрешение на перевод и публикацию статьи*

Миленко Павичич (Milenko Pavicic) и Тьерри Вагнер (Thierry Wagner)

Основные положения

К важным свойствам одежды для чистых помещений при использовании в производстве стерильных лекарственных средств относятся: стерильность, эффективность по фильтрации частиц и микроорганизмов, срок службы, практичность и комфорт. Важными факторами риска для одежды для чистых помещений являются процедура переодевания и другие действия: стрика, упаковка, стерилизация, ремонты, хранение, обращение и складские операции, а также процедуры замены. Поскольку на качество в целом влияют многие факторы, критическую роль играют пригодность систем одежды для чистых помещений и тщательная аттестация (испытания) одежды.

Статья рассматривает действующие и предполагаемые правила и далее рассматривает подход к разработке, использованию и аттестации систем одежды для чистых помещений. При этом подходе больше внимания уделяется стадии разработки и предшествующей ей работе, а также аттестации конструкции одежды. Это позволяет снизить риск при разработке, принимать решения на основе научных знаний о выборе технических решений и лучше предвидеть ограничения и конечный риск. В результате будет меньше проблем при испытаниях чистых помещений и аттестации процесса. Это служит основой более эффективной эксплуатации и обеспечения безопасности па-

циентов. Результатом правильного применения предлагаемого подхода будет не только эффективная система предупреждения риска загрязнений от людей, но и адекватное выполнение последних нормативных требований.

Введение

Парентеральные лекарственные средства вводятся путем инъекций, инфузий или имплантации. Они должны быть стерильными и чистыми для обеспечения безопасности пациента. Поэтому производство стерильных лекарственных средств требует контролируемой и аттестованной окружающей среды. Производство стерильных лекарственных средств может предусматривать финишную стерилизацию.

В этом случае гарантированный уровень стерильности продукта (*Sterility Assurance Level – SAL*) в окончательной упаковке должен быть, по крайней мере, 10^{-6} . Если финишная стерилизация готовой продукции невозможна, то может применяться только асептическое производство.

В асептическом производстве контакт продукта с окружающей средой может иметь место на различных стадиях процесса (например, от приготовления продукта до наполнения продуктом в его окончательную упаковку – контейнер). В Европе контакт такого продукта с окружающей средой допускается только в зоне **A** (правила GMP EC) в окружении зоны **B** или в изоляторе [1].



**Рис. 1. Важные элементы контроля загрязнений
в стерильном производстве**

Асептическое производство стерильной продукции предъявляет высокие требования к контролю загрязнений. На рис. 1 показаны важные элементы, которые следует учесть при контроле загрязнений для гарантирования чистоты продукции, стерильности стерильной продукции и высокой микробиологической чистоты нестерильной продукции.

В соответствии с действующими правилами GMP (ЕС [2], США [3], Япония [4], ВОЗ [5; 6]), процесс, оборудование и производственные операции должны соответствовать принципам анализа рисков для качества (QRM) [7], которые позволяют принять предупреждающие меры, выявлять, оценивать с научной точки зрения и контролировать потенциальные риски для качества. Следует применять подход «качество за счет проектирования» [8] в сочетании с эффективным анализом рисков для обеспечения безопасности, качества и эффективности стерильной продукции. Это следует из положения, что нельзя проверить качество в самом продукте, оно должно быть встроено в него при разработке и предусмотрено процессами производства. Анализ рисков следует выполнять для установления, оценки, устранения и контроля риска загрязнений от стадии проектирования асептического процесса, включая контроль и обнаружение загрязнений, до установления требований к процессу и критериев приемлемости для всех элементов процесса стерильного производства. Оценку риска следует оформить документально и сверять ее с реальными данными. Документация должна включать обоснование для принятия решений с целью снижения рисков, предупреждения возможных рисков и остаточных рисков.

Важным фактором риска в стерильном производстве является персонал. Люди могут приводить к загрязнению окружа-

ющей среды и продукции за счет многих факторов [9]. Загрязнения от людей состоят, в основном, из волос, клеток кожи, чешуек кожи, слюны, выделений сальных желез, пота, частиц одежды и многих посторонних частиц и веществ, поднятых в окружающую среду. Эти источники загрязнений содержат микроорганизмы как внешнего (в т. ч. коммерческого), так и внутреннего происхождения, от небольших количеств (например, частиц кожи) до тысяч (например, пот) или даже миллионов, например, в слюне. Поэтому важно, чтобы люди, работающие в производстве стерильной продукции, носили необходимую одежду для чистых помещений.

Контроль загрязнений, относящийся к людям, начинается с высокой гигиены персонала, основанной на адекватных методах мытья и дезинфекции рук, асептического поведения и высокой производственной дисциплине. Требуемая одежда для чистых помещений совместно с нижней одеждой имеют критическое значение для сведения к минимуму риска загрязнения окружающей среды или продукции выделяющимися от людей загрязнениями. Нижняя одежда для чистых помещений служит первым барьером для загрязнений от людей [10]. Одежда для чистых помещений должна создавать очень надежный барьер между человеком и окружающей средой.

Дополнительные защитные меры, такие как обувь, носки для чистых помещений, головной убор, маски для лица, очки (щиток) для глаз и (стерильные) перчатки могут быть необходимы с точки зрения надзорных органов для сведения к минимуму риска загрязнений. Важными свойствами одежды для чистых помещений являются: чистота (отсутствие химических загрязнений, частиц, пирогенов, волокон), стерильность, эффективность фильтрации по частицам и микроорганизмам, срок службы

(устойчивость к износу и истиранию, повреждениям, прочность швов) и комфорт. Могут потребоваться такие показатели качества как защита персонала от химических и биологических веществ. При разработке, выборе и эксплуатации одежды для чистых помещений следует применять подход «качество при разработке» [8] в сочетании с эффективным анализом рисков [7].

При подходе «качество при разработке» большие усилия прилагаются в самом начале, на стадии разработки, а также при аттестации конструкции с целью снижения рисков, заложенных в конструкцию. Достигается большее понимание основных аспектов, ограничений и остаточных рисков, при этом на завершающие испытания и эксплуатацию остается меньше трудностей. Этот подход также создает основу для анализа первичной причины события (если оно произойдет) и адекватного контроля изменений.

Другими важными факторами риска, относящимися к одежде для чистых помещений, являются процедуры переодевания и процессы и действия, относящиеся к одежде для чистых помещений: стирка, упаковка, стерилизация, ремонт, хранение, обращение и снабжение. Поскольку на качество влияют многие факторы, важно выполнять аттестацию одежды на основе анализа рисков и научного подхода.

В статье рассматриваются различные аспекты аттестации и контроля одежды для чистых помещений.

Действующие руководства по аттестации одежды для чистых помещений

Асептическое производство стерильных лекарственных средств должно отвечать различным требованиям надзорных органов, в зависимости от юрисдикции предприятия, например, приложению 1 к правилам GMP ЕС [1] или руководству по асептическому производству FDA США [3].

Руководство FDA дает разные рекомендации по одежде, например, по ее контролю, исключению ненужного риска загрязнения одежды, созданию барьера между телом и открытыми стерильными материалами и предотвращению загрязнения частицами и микроорганизмами, отделившимися от тела. Одежда должна быть стерильной и не выделять частиц. Следует подробно описать порядок надевания каждой части одежды. Производители должны предоставить методику аттестации порядка надевания одежды для оценки того, может ли оператор сохранять качество одежды после переодевания. Методика должна включать периодическую повторную аттестацию и микробиологический контроль в наиболее значимых местах одежды.

Действующие правила GMP ЕС говорят, что стерильная (или адекватно дезинфицированная) одежда для зон *A/B*, порядок переодевания и стирки должны регламентироваться письменными инструкциями, которые сводят к минимуму загрязнения одежды для чистой зоны и перенос загрязнений в чистые зоны. Правила требуют, чтобы одежда и ее качество были «соответствующими», не определяя, что это. Они также требуют «носить одежду так, чтобы защитить продукт от загрязнений». К свойствам одежды предъявляется требование «защитная одежда должна практически не выделять волокон и частиц и удерживать частицы, отделившиеся от тела». Стирка и обращение с многоразовой одеждой должны выполняться так, чтобы не привносить дополнительных загрязнений, которые могут отделиться позднее.

Действующее приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к правилам GMP ЕС [11] дает мало указаний по аттестации одежды для чистых помещений, за исключением указания о том, что она должна быть «соответствующей».

Проект новой редакции при-

ложения 1 [12], опубликованный для обсуждения в декабре 2017 г., вводит требование применять принципы анализа рисков (*QRM – Quality Risk Management*) и дает более подробные указания по одежде, включая требования к одежде как к части всеобщей стратегии контроля загрязнений. Далее он требует, что:

- персонал должен быть обучен порядку переодевания, который нужно оценивать;
- следует проводить аттестацию персонала путем успешного проведения имитации асептических процессов;
- следует выполнять микробиологический контроль персонала.

В дополнение к этому проект новой редакции приложения 1 к правилам GMP ЕС [12] требует визуального контроля чистоты и целостности одежды. Он также устанавливает несколько новых требований к одежде для зон *A/B*, частям тела, которые должны быть укрыты, предупреждению появления капелек, частиц и волокон и складыванию упакованной одежды для гарантии того, что «контакт с другими поверхностями одежды сведен к минимуму».

Ключевым дополнением является требование, что «многоразовую одежду следует менять с периодичностью, установленной при аттестации или при обнаружении повреждения». Это требует от производителей лекарственных средств получать данные об эффективности повторной обработки ткани и всего комбинезона.

Однако о том, как проводить аттестацию, дано очень мало информации, кроме п. 4.11, указывающего: «одежда и ее качество должны соответствовать процессу и типу зоны в производстве. Ее следует носить так, чтобы защитить продукт от загрязнений».

Японское руководство по асептическому производству стерильных лекарственных средств [4], разработанное рабо-

чей группой японских экспертов, является подробным документом, охватывающим все стороны асептического производства. Оно включает рекомендации по одежде, выполнению операций, контролю, которые сравнимы с другими стандартами. Оно содержит несколько интересных рекомендаций по устройству зон переодевания при входе в чистые помещения и выходе из них и подчеркивает необходимость контроля и визуальных проверок. Оно также устанавливает предельно допустимое число циклов стерилизации паром многоразовых материалов, например, асептической одежды, «для гарантирования соответствия требованиям спецификаций, безопасности и использования по назначению после повторяющихся воздействий пара при его максимальной интенсивности».

Приложение В к стандарту ИСО 14644-5 [13] содержит требования к одежде для чистых помещений и дает полезные указания, что нужно учитывать при аттестации такой одежды. Оно содержит руководство по барьерным свойствам, оценке статического электричества, некоторым физическим характеристикам, конструкции, исполнению швов и общим критериям при разработке одежды, которые могут быть полезны при разработке требований пользователя (URS). Оно рекомендует использовать камеру для испытаний одежды для чистых помещений – «body box» [14], для имитации условий эксплуатации. Также оно указывает, что следует определить порядок хранения упакованной стерильной одежды, и содержит информацию о тепловом комфорте и ряд рекомендаций по уборке со ссылкой на руководство IEST-RP-CC003.4 [14].

Стандарт ИСО 13408-1 [15] по общим требованиям к асептическим процессам содержит ряд общих рекомендаций по одежде для чистых помещений, но не дает достаточных указаний по

аттестации систем одежды для чистых помещений.

Руководство IEST-RP-CC003.4 «Рекомендации по системам одежды для чистых помещений и других контролируемых сред» [14] содержит рекомендации по конструкции, выбору, заданию требований, обслуживанию и испытаниям систем одежды. Оно содержит полезное руководство по испытаниям свойств материалов, обработке (стирке, повторной стерилизации и т. д.), требованиям к системам одежды и обеспечению качества. Приложение В содержит различные методы испытаний для оценки проникания частиц и чистоты одежды, к которым относится хорошо известный и полезный «body box» тест [16; 17], позволяющий имитировать реальные условия эксплуатации одежды, так же как и тест с использованием барабана Хелмке (*Helmke drum test*) [18]. В целом IEST-RP-CC003.4 [14] является наиболее полезным документом по аттестации систем одежды для чистых помещений.

Приложение 15 к правилам GMP ЕС [19] определяет основные требования, которые должны применяться к аттестации систем одежды для чистых помещений.

Подход к аттестации одежды для чистых помещений

Основными стадиями аттестации оборудования, помещений и вспомогательных систем являются:

- задание требований пользователем (URS);
- аттестация конструкции (проекта) – DQ;
- аттестация в построенном состоянии (IQ)*;
- аттестация в оснащем состоянии (OQ);
- аттестация в эксплуатации (PQ).

Этот подход применяется для одежды для чистых помещений.

* IQ для одежды – это аттестация условий для обращения с одеждой у пользователя (прим. переводчика).

На некоторых стадиях следует концентрировать внимание, в основном, на качестве самой одежды для чистых помещений, а в другие стадии следует включить другие характеристики систем одежды для чистых помещений (например, нижней одежды, обуви, носков, головного убора, маски для лица, очков или щитка для глаз, перчаток т. д.). Упаковка (стерильные или нестерильные барьеры) одежды для чистых помещений также подлежат аттестации. Обзор различных стадий аттестации и предметов аттестации одежды для чистых помещений приведен на рис. 2. До начала последующей стадии аттестации следует завершить предшествующую.

Руководства GMP (ЕС, США, Японии) указывают на использование анализа рисков (QRM) [7] при аттестации. При внесении изменений на стадии разработки или коммерческой эксплуатации (например, в

конструкцию одежды, материал, тип молнии, упаковку, процессы стирки или стерилизации) следует повторно применять методы анализа рисков для установления необходимости повторной аттестации. Порядок проведения анализа рисков должен быть оформлен документально.

Для критических предметов и материалов, к которым относится одежда для чистых помещений, важно провести аттестацию поставщика. Аттестация должна обеспечить достаточную уверенность в том, что поставщик одежды обеспечивает ее неизменное качество и действует в соответствии с установленными требованиями. Аттестация поставщика должна включать также аттестацию посредников, поставщиков основных материалов (например, ткани и фурнитуры одежды) и сторон, работающих по контракту (прачечные, стерилизационные и др.).



Рис. 2 Различные стадии аттестации в применении к одежде для чистых помещений, используемой в зонах А/В по GMP ЕС

АТТЕСТАЦИЯ ОДЕЖДЫ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Спецификация требований заказчика (URS)

Требования заказчика должны быть оформлены в виде спецификации. Эта спецификация (URS) содержит необходимые

и достаточные требования к конструкции, соответствующей назначению материала, оборудования или вспомогательной системы. Спецификация может также включать дополнитель-

ные требования, например, к защите людей от химических или биологических веществ. Пример спецификации на одежду для чистых помещений приведен в таблице 1.

Таблица 1. Пример спецификации требований (URS) к одежде для чистых помещений, предназначенной для зон A/B по GMP EC

Общие положения
- Одежда должна представлять собой костюм или комбинезон, капюшон, который можно прочно и надежно заправить в горловину комбинезона, и обувь. Капюшон может также быть соединен с комбинезоном. Должно быть обеспечено плотное и надежное прилегание штанин к обуви. Обувь должна иметь нескользящую подошву. - Одежда может быть одноразовой и многоразовой. - Снятие упаковки с одежды и надевание должны выполняться согласно асептическим требованиям. - Одежда должна хорошо сидеть и иметь разные размеры (например, от XS до XXL). - Одежда должна быть удобной (например, не ограничивать легкость движений, способствовать тепловому комфорту, быть приятной при касании). - Должна обеспечиваться прослеживаемость использования одежды, включая число стирок и циклов стерилизации.
Чистота и стерильность
- Одежда должна быть чистой (уровни выделения ионов и органических соединений должны быть низкими). - Одежда не должна выделять волокон, в т. ч. фрагментов материала и ниток. - Одежда не должна выделять слишком много частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм). Следует задать максимальное число частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм). - Одежда должна быть стерильной (гарантированный уровень стерильности $\leq 10^{-6}$). - Одежда должна иметь низкую пирогенность.
Барьерные свойства
Одежда должна иметь высокую эффективность по удержанию частиц и микроорганизмов.
Упаковка
- Одежда должна иметь двойную или тройную стерильную упаковку. - Стерильная упаковка должна быть прочной и выдерживать обычные манипуляции без нарушения ее целостности. - Стерильная упаковка должна быть чистой. - Стерильная упаковка не должна выделять слишком много частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм) и не выделять волокон. Следует задать максимальное число частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм). - Пространство между слоями стерильной упаковки не должно содержать слишком много частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм) и не должно содержать волокон. Следует задать максимальное число частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм). - Упакованная стерильная одежда должна быть помещена в чистый пакет с низким содержанием микроорганизмов, который находится в плотно закрытом чистом боксе. - Бокс и последняя стерильная упаковка одежды должны иметь маркировку с ясным обозначением производителя, содержимого, размера, номера серии, даты выпуска, срока годности, условий хранения и указаний о проведении стерилизации.
Маркировка
- Каждый комплект одежды должен иметь свой собственный идентификационный номер. - Этикетки должны быть прочно прикреплены к упаковке или быть частью упаковки. - Этикетки должны быть чистыми и не выделять слишком много частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм) и не выделять волокон. Следует задать максимальное число частиц ($\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм). - Этикетки и напечатанный текст должны быть устойчивыми к обычно применяемым дезинфицирующим средствам (например, 70%-му спирту, 6%-му раствору перекиси водорода или парам перекиси водорода с концентрацией 600 ppm, активному хлору с концентрацией 1000 ppm).

Одежда для чистых помещений, предназначенная для использования в зонах **A/B** по GMP ЕС, должна адекватно защищать окружающую среду от загрязнений, выделяемых людьми. Обученный и квалифицированный оператор в нетканом полипропиленовом костюме с капюшоном, чистой полиэфирной нижней одежде из двух частей, чистых специально предназначенных носках, двойных стерильных перчатках, стерильной маске для лица и стерильных очках должен быть способен работать не менее трех часов в том же комплекте одежды для чистых помещений без нарушения пределов GMP по загрязнению одежды и асептической производственной среды.

Аттестация конструкции одежды (*Design Qualification – DQ*)

При проведении DQ следует подтвердить и документально оформить соответствие одежды правилам cGMP и проверить соответствие требованиям заказчика (*User Requirements Specification – URS*). Цель DQ – подтвердить соответствие одежды своему назначению. Поэтому следует провести тесты, имитирующие реальные условия эксплуатации одежды. DQ должен проводить квалифицированный персонал, имеющий достаточные знания для оценки конструкции одежды и ее эксплуатации.

Следуя схеме аттестации конструкции, установленной ИСО 1167-1 [20], рекомендуется разделить процесс DQ на четыре части: аттестация материалов, проверка характеристик одежды, испытания на стабильность, проверка пригодности к эксплуатации. Для многоразовой одежды процесс ее обработки должен быть предметом отдельной аттестации DQ, выполняемой изготовителем, и IQ-OQ-PQ, выполняемых поставщиком.

При аттестации материалов проверяются основные характе-

ристики и свойства материалов, используемых для одежды для чистых помещений и упаковки.

Проверка характеристик одежды (испытания в эксплуатации) включает в себя испытания одежды для чистых помещений и упаковочных материалов при моделируемых стандартных условиях с помощью стандартных методов испытаний.

Испытания на стабильность должны выполняться для подтверждения того, что характеристики и свойства остаются стабильными в удовлетворительной степени в течение срока службы. Характеристики и свойства, которые изменяются с течением времени (например, снижение эффективности фильтрации одежды из-за повторяющихся стирок и стерилизации, износ одежды при многократном использовании и изменение целостности стерильной упаковки при хранении по причине воздействия гамма-излучения), следует испытать в условиях наихудшего случая. Как правило, данные об аттестации материалов, испытаниях в эксплуатации и испытаниях стабильности должен предоставлять поставщик. Важно убедиться, что испытания выполнены с помощью с помощью аттестованных и ясных научных методов.

При проведении оценки пригодности к эксплуатации следует убедиться в том, что одежда для чистых помещений может использоваться в пределах неизменных рисков загрязнения и безопасности благодаря ее конструкции и методам переодевания, работы в ней и снятия одежды. Оценка пригодности к эксплуатации обычно выполняется пользователем. Однако поставщики также могут проводить оценку одежды на предмет использования по назначению и предоставлять эти данные пользователю для проверки и последующего снижения обнаруженных рисков при переодевании и работе в ней. Принципы инженерного обеспечения и испыта-

ний пригодности к эксплуатации хорошо разработаны и используются для успешного снижения рисков, связанных с назначением одежды и заключаются в рассмотрении этих рисков на стадиях разработки, а затем рассмотрения конструкции и эксплуатации одежды в отношении идентифицированных рисков (см. также МЭК (IEC) 62366-1 об инженерном обеспечении пригодности медицинских изделий [21]).

В таблице 2 показаны факторы, относящиеся к каждому из четырех этапов. Итоговые данные приведены на рис. 2.

Многоразовая и одноразовая одежда для чистых помещений

Испытания многоразовой одежды являются более сложными и трудоемкими, чем испытания одноразовой одежды для чистых помещений. На качество многоразовой одежды влияют повторные стирки и циклы стерилизации, многократное использование и ремонты. Это означает, что следует оценивать эти факторы при испытаниях одежды в течение всего срока службы в плане испытаний на стабильность и оценки характеристик в конце срока службы. Кроме того, следует провести аттестацию не только поставщика одежды, но и прачечной, процессов стерилизации и порядка ремонта. Обработка одежды должна быть предметом отдельной аттестации конструкции (DQ) производителем и IQ-OQ-PQ поставщиком.

Аттестация в изготовленном состоянии (*Installation Qualification – IQ*)

IQ одежды для чистых помещений заключается в проверке выполнения всех требований к системе одежды для чистых помещений. К этому также относятся комнаты переодевания (надевания и снятия одежды), сертификаты соответствия или проведения анализов, выпол-

АТТЕСТАЦИЯ ОДЕЖДЫ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Таблица 2. Четыре основных этапа при аттестации конструкции одежды для чистых помещений (DQ), используемых в зонах A/B по GMP

Аттестация материалов	Проверка характеристик	Испытания стабильности	Оценка пригодности к эксплуатации
Одежда для чистых помещений - выделение волокон и частиц; - совместимость с процессом стерилизации: - гарантированный уровень стерильности; - пирогенность; - эффективность фильтрации частиц; - эффективность фильтрации бактерий; - пористость; - поверхностное сопротивление; - устойчивость к перфорации (пористость); - механическая прочность; - химическая устойчивость; - защита от биологического фактора	Одежда для чистых помещений - испытания в камере (<i>body box</i>); - испытания в барабане Хелмке	Одноразовая одежда - свойства и характеристики в конце срока службы Многоразовая одежда - свойства и характеристики после максимального числа циклов стирки и стерилизации	Факторы при использовании - передача в классифицированную зону; - читаемость маркировки; - легкость открывания упаковки; - асептическое разворачивание одежды; - надевание одежды; - надевание дополнительных принадлежностей (например, стерильных перчаток, маски для лица, очков); - рабочие ситуации; - безопасность, биобезопасность; - снятие одежды
Упаковка - выделение волокон и частиц; - биозагрязнения; - проницаемость для обычных дезсредств Стерильная упаковка - по ИСО 11607-1	Стерильная упаковка влияние транспортирования на целостность/стерильность (ИСО 11607-1)	Стерильная упаковка целостность/стерильность упаковки в конце срока службы (ИСО 11607-1)	Упаковка асептические свойства одежды (многослойность)

нение инструкций поставщика, наличие инструкций по переодеванию (надеванию и снятию одежды), процессы обращения с одеждой и принадлежностями, обучение персонала и программа аттестации. Следует завершить анализ рисков, который был проведен при разработке одежды (стадия DQ) и установить контроль за рисками.

Важно также проверить правильность материалов, которые были использованы при испытаниях на стадиях OQ и PQ (например, правильность самой одежды, ее укладки, упаковки и маркировки). Итоговые данные приведены на рис. 2.

Аттестация в оснащенном состоянии (*Operational Qualification – OQ*)

Целью стадии OQ является аттестация порядка надевания и снятия одежды. С этой целью все относящиеся к ней этапы надевания и снятия одежды, включая обращение с ней, должны быть аттестованы. В асептическом производстве следует провести дополнительную аттестацию, которая предусматривает не менее трех независимых, последовательных и успешных визуальных и микробиологических оценок по крайней мере для одного человека, который прошел обучение асептической процедуре переодевания. В программу OQ сле-

дует включить также формальную оценку правильности выполнения различных операций с практической точки зрения (например, движения, наклоны, вытягивания, подъемы). Эту оценку рекомендуется выполнять для всех имеющихся размеров одежды для чистых помещений и для людей с различным телосложением. Итоговые данные для аттестации OQ приведены на рис. 2.

Аттестация в эксплуатации (*Performance Qualification – PQ*)

Целью аттестации в эксплуатации является проверка одежды для чистых помещений в процессе реальной работы. Должны

быть полностью выполнены требования заказчика (URS).

PQ одежды для чистых помещений состоит из двух этапов. На первом этапе следует оценить правильность выполнения асептической процедуры надевания, включая визуальный и микробиологический контроль. Визуальная оценка состоит в проверке правильности надевания одежды в соответствии с требованиями асептики, подробно изложенными в инструкции по переодеванию. После надевания одежды следует провести микробиологический контроль путем отбора проб с поверхностей в нескольких точках на одежде для чистых помещений, перчатках, очках и маске для лица. Точки отбора проб следует определять на основе оценки риска.

Каждый работник, занятый в зонах **A/B** по GMP ЕС, должен пройти аттестацию правильности надевания одежды. При проведении PQ важно определить, сколько раз следует выполнить процедуру надевания одежды для подтверждения соответствия требованиям. Как правило, при первоначальной аттестации следует выполнить эту процедуру три раза для каждого человека. Важно, чтобы правильно обученный, аттестованный и опытный персонал прошел аттестацию PQ для исключения отрицательных последствий (кроме вызванных качеством самой одежды).

На втором этапе PQ делается акцент на аттестации микробиологической чистоты персонала в одежде и при наличии других аксессуаров (например, перчаток, маски для лица, очков) при выполнении реальной работы (например, асептического смешивания, асептического наполнения, очистке и дезинфекции и др.).

Второй этап также включает аттестацию микробиологической чистоты окружающей среды и чистоты по частицам в зоне работы людей и проведение аттестации асептических

процессов (например, путем моделирования или наполнения средами). Число циклов наполнения для таких испытаний следует определять с помощью оценки риска. Как правило, проводят три цикла аттестации. Для исключения влияния факторов, не относящихся к качеству одежды для чистых помещений, важно, чтобы в PQ участвовал хорошо обученный, аттестованный и опытный персонал, а сами зоны, где проводится аттестация, соответствовали высшим стандартам качества.

PQ обычно проводится в условиях наихудшего случая. Эти условия следует определить на основе оценки рисков. До проведения PQ следует также определить действия, которые нужно предпринять, если заданные критерии не выполняются при проведении PQ. Применение системы одежды для чистых помещений допускается только при условии успешного проведения PQ. Итоговые данные для аттестации PQ приведены на рис. 2.

Повторная аттестация и внесение изменений

Оценку системы одежды для чистых помещений следует выполнять с определенной периодичностью (например, один раз в год или один раз в два года) для подтверждения того, что она по-прежнему соответствует заданным требованиям. Аттестацию процедуры надевания одежды следует повторять не реже, чем один раз в год, или чаще в случае сомнения в правильности процесса асептического надевания одежды или правильности его выполнения конкретными лицами. Аттестацию (валидацию) системы одежды для чистых помещений следует выполнять периодически (например, при аттестации чистых помещений в эксплуатации и аттестации асептического процесса).

Следует критически рассматривать внесение изменений, и может потребоваться повторная аттестация в большем или мень-

шем объеме в зависимости от характера изменений. Основой для успешного контроля изменений являются правильно выполненные и документально оформленные работы по аттестации на этапах DQ, а также IQ-OQ-PQ.

Текущий контроль

Текущий контроль персонала является составной частью программы контроля окружающей среды [1, 3, 22]. Микробиологическая чистота одежды для персонала, работающего в зонах **A/B**, должна удовлетворять требованиям GMP ЕС к зоне **B** для проб с поверхностей (например, уровень действия должен составляет 5 КОЕ на контактную пластину). Уровень действия обычно устанавливается ниже (2–3 КОЕ на контактную пластину). Отбор проб с одежды для чистых помещений, масок для лица, очков и перчаток выполняется обычно после завершения работ в зонах **A/B**, но до выхода из этих зон. Для такого контроля «на выходе» следует отбирать пробы в разных точках, которые определяются с помощью оценки рисков. После отбора проб персонал должен покинуть зону для предотвращения распространения загрязнений остатками питательной среды, находящимися на одежде.

Отбор проб с перчаток следует выполнять после завершения работы в зоне **A** для контроля качества асептических условий и асептических операций. Отбор проб с печаток операторов, работающих в зоне **B**, также следует выполнять в течение каждой рабочей смены. Периодичность контроля обычно составляет от одного до нескольких отборов проб за смену. В дополнение к текущему контролю персонала следует отбирать пробы в нескольких точках чистого помещения для проверки соответствия установленным требованиям. Как правило, для контроля чистоты отбор проб (пассивный или активный микробиологический

отбор проб и счет частиц) выполняется в течение работы или по ее завершению (отбор проб с поверхностей), но может также выполняться в статических условиях (например, в оснащенной состоянии зоны).

При обнаружении отклонений следует провести анализ и установить первопричину. Такой первопричиной может быть одежда для чистых помещений, и такую возможность нужно проверить при такой оценке. Рекомендуются также рассмотреть правильность выполнения инструкций по переодеванию, поведению и асептическим операциям. Такую визуальную оценку следует проводить регулярно.

Заключение

Подход к разработке, использованию и аттестации стерильной одежды для асептических процессов в зонах **A/B** по GMP ЕС, основанный на научном подходе анализа рисков и обеспечения качества за счет разработки (конструкции), позволяет не только эффективно снижать риски загрязнения от людей, но и должным образом соответствует последним требованиям надзорных органов. Новый проект приложения 1 к правилам GMP ЕС основан на принципах анализа рисков и вводит всеобъемлющую стратегию контроля загрязнений в течение всего периода жизни за счет технических знаний и ясного понимания процесса. Производителям потребуется привести свою работу в соответствие с новыми требованиями, и одежда для чистых помещений является лишь одним из многих аспектов.

Подход, основанный на анализе рисков и обеспечении качества на этапе разработки, применяемый к системам одежды для чистых помещений, требует больших усилий на начальном этапе, на стадии разработки, а также при аттестации конструкции одежды. Это ведет к снижению рисков и знанию основных аспектов, свойств, огра-

ничений и остаточного риска для принятых технических решений, а также уменьшает вероятность отрицательных результатов при испытаниях чистых помещений, аттестации (валидации) процессов и в текущей работе. В случае неудачи бывает трудно найти первопричину или элемент, который привел к отрицательному результату. Поэтому подход обеспечения качества за счет разработки с акцентом на тщательную аттестацию (проверку) разработки для каждого элемента является единственным способом для успешного и систематического снижения риска появления отрицательных факторов. Этот подход дает также основу для правильного внесения изменений на основе оценки рисков.

Библиография

1. European Commission. Eudralex - Volume 4 - EU Guidelines to Good Manufacturing Practice - Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version 1. March 2010). In: Commission E, ed. Brussels 2008:16.
2. European Commission. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - Chapter 1 Pharmaceutical Quality System. In: Vol SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)8603622013.
3. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice. In: FDA, CDER, CBER, ORA, eds. Rockville: FDA; 2004.
4. Task Force on Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing. Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing (1st revision of original version). In: Japan 2006.
5. World Health Organization (WHO). WHO Technical Report No. 986 - Annex 2 -WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In:2014:60.
6. World Health Organization (WHO). WHO Technical Report No. 996 - Annex 6 -WHO Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. In:2016:16.

7. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q9 - Quality risk management. In:2005.

8. International Council for Harmonisation (ICH). Pharmaceutical Development Q8(R2). In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ed2009.

9. Reinmüller B, Ljungqvist B. Modern Cleanroom Clothing Systems: People as a Contamination Source. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2003;57(2):114-125.

10. Moschner C. Cleanroom Undergarments. Cleanroom Technology. 2002.

11. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products - Annexes. In: Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products. Geneva: PIC/S Secretariat; 2017.

12. European Medicine Agency (EMA). Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products. In: European Medicine Agency (EMA), ed2017.

13. International Organization for Standardization. ISO 14644-5: 2004 - Cleanrooms and associated controlled environments - Part 5: Operations. In: Geneva 2004.

14. Institute of Environmental Sciences and Technology (IEST). IEST-RPCC003.4: 2011 - Garment system considerations in cleanrooms and other controlled environments. In: Rolling Meadows, Illinois: IEST; 2011.

15. International Organization for Standardization. ISO 13408-1:2008 - Aseptic processing of health care products - Part 1: General requirements. In: Geneva2008.

16. Institute of Environmental Sciences and Technology (IEST). IEST-RPCC003.4: 2011 - Garment system considerations in cleanrooms and other controlled environments - B2.4 Particle Dispersion Test (Body Box) Test Method. In: Rolling Meadows, Illinois: IEST; 2011.

17. Hu SC, Shiue A. Validation and application of the personnel factor for the garment used in cleanrooms. Data Brief. 2016;6:750-757.

18. Institute of Environmental

Sciences and Technology (IEST). IEST-RPCC003.4: 2011 - Garment system considerations in cleanrooms and other controlled environments - B2.5 Helmke Drum Test Method. In: Rolling Meadows, Illinois: IEST; 2011.

19. European Commission. Eu-draLex - Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15: Qualification and Validation. In: DIRECTORATE GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY, ed. Brussels 2015.

20. International Organization for Standardization. ISO 11607-1:2019 Packaging for terminally sterilized medical devices -- Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems. In: Geneva: ISO; 2019.

21. International Electrotechnical Commission (IEC). IEC 62366-1:2015 Medical devices -- Part 1: Application of usability engineering to medical devices. In: International Organization for Standardization. 22. United States Pharmacopoeia (USP/NF). USP 41 <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments. In: USP, ed.

Статья первоначально опубликована в Journal of GXP Compliance, Volume 23, Issue 4, Jul 2019 which can be viewed at: <http://www.ivtnet-work.com>



Миленко Павичич (Milenko Pavicic), PhD, начал свою карьеру в 1994 г. в фармацевтической промышленности в качестве микробиолога. Он выполнял разные функции в исследованиях и разработке. Специализируется в области контроля загрязнений в асептическом и стерильном производстве, микробиологического контроля качества и практического обучения. В 2003 г. основал фирму *Pavicic Pharmaceutical Microbiology (PPM)*. PPM оказывает помощь фармацевтическим компаниям и больничным аптекам в качестве консультанта или участвуя в управлении проектами. PPM также проводит практическое обучение, организует курсы и разрабатывает специальные модули электронного обучения исходя из специфики заказчиков в области асептического и стерильного производства фармацевтической продукции.



Тьерри Вагнер (Thierry Wagner) в течение 30 лет работает в компании **DuPont** в области полиэфирных пленок и нетканых материалов. С 1 октября 2019 г. является глобальным директором по направлению требований надзорных органов и стандартизации в области здравоохранения, безопасности и строительства (*Global Director, Regulatory & Standards – Healthcare, DuPont – Safety & Construction*). Он является руководителем рабочей группы WG 7 ИСО/ТК 198 «Стерилизация продукции здравоохранения – упаковка» (ISO TC198/WG7 «*Sterilization of Health Care Products – Packaging*»), председателем Ассоциации по стерильным барьерным средствам (*Sterile Barrier Association – SBA*), членом *Parenteral Drug Association (PDA)* и активно работает в различных технических комитетах ИСО и CEN по медицинской и фармацевтической упаковке, таких как CEN TC102 «*Sterilizers for Medical Purposes – Packaging*» и ISO TC76 «*Transfusion, infusion and injection equipment for medical and pharmaceutical use*». Тьерри также является членом ISO/TC 210 по стандарту ISO 13485 и обозначениям медицинских изделий, ASTM Committee F02 и членом консультативного совета CEN по стандартам в области здравоохранения в Европе (*Healthcare Standards – Europe, CEN ABHS*). Тьерри Вагнер получил степень мастера (*master's degree*) в области механики и инженерии процессов (*mechanical and process engineering*) в ETH, Цюрих, Швейцария. Он выступает в качестве основного докладчика на международных конференциях и семинарах по нормативным вопросам в области медицинской и фармацевтической упаковки.

ОТ РЕДАКТОРА

Статья известных специалистов Миленко Павичича (*Milenko Pavicic*) и Тьерри Вагнера (*Thierry Wagner*) является первой подробной публикацией, сочетающей в системном виде общие подходы к аттестации и анализу рисков в применении к одежде для чистых помещений с учетом проекта новой редакции приложения 1 к правилам GMP ЕС. Эта специфика определяет отличия аттестации одежды от других видов оборудования и процессов, например, чистых помещений, стерилизаторов, асептического наполнения.

Во-первых, традиционные термины имеют свои особенности в применении к одежде для чистых помещений, а именно их следует понимать как:

- DQ – аттестация разработки (конструкции) одежды, итогом которой являются испытания одежды на предприятии-изготовителе;
- IQ – готовность пользователя к работе в оде-

жде для чистых помещений (наличие комнат переодевания, обученного персонала и т. д.; буквальный перевод «аттестация одежды в построенном состоянии» лишен смысла);

- OQ – проверка умения персонала надевать одежду, микробиологический контроль и т. д.;
- PQ – аттестация одежды в эксплуатации, анализ рисков и т. д.

Во-вторых, в статье четко указано, кто и где проводит какой-либо этап аттестации (изготовитель, поставщик, пользователь), это отличается от традиционных подходов для аттестации оборудования и помещений.

В-третьих, статья дает общий перечень того, что нужно проверять. Конкретному пользователю в конкретных условиях нужно выбрать то, что относится именно к нему, не делая лишнего и ненужного.

В целом статья дает полезное практическое руководство, написанное простым языком.



ПРОИЗВОДСТВО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ СИСТЕМ ВЕНТИЛЯЦИИ, ОТОПЛЕНИЯ И КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Продукция завода «Арктос»
для «чистых помещений»

Фильтр Бактерицидной Обработки - **ФБО**

Модуль Контроля Ламп - **МКЛ**

ПОЗВОЛЯЕТ:

- **Контролировать** работоспособность ламп без необходимости вскрытия **ФБО**
- **Отслеживать** рабочий ресурс ламп
- **Информировать** об аварийных ситуациях
- **Передавать** на компьютер информацию о работе **ФБО**

Клапан
Воздушный
Герметичный
КВГ

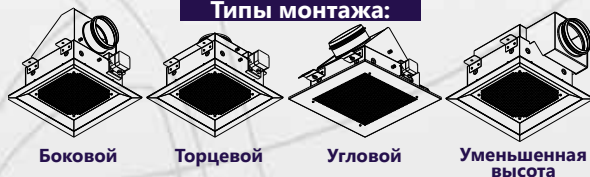
NEW Фильтровентиляционный
модуль **ФВМ**

NEW Воздухораздающие
модернизированные блоки
адаптированные для
потолочных систем **Armstrong**:
стандартные серии - Basic и Prima,
скрытые подвесные системы - **Clip In**

Опции **ВБ**:



Типы монтажа:



ВБ

Воздухораздающие
блоки

Типы панелей для **ВБ**:



arktoscomfort.ru

Официальный дистрибьютер — компания «Арктика»:

В Москве: +7 (495) 981-15-15

В Санкт-Петербурге: +7 (812) 441-35-30

www.arktika.ru

В начале 1980-х гг. бахилы из ткани высотой до колен были введены в асептическое производство стерильных лекарственных средств и чистые помещения класса 5 ИСО и чище в электронной промышленности. В результате этого добавления к комплектам одежды для чистых помещений был существенно повышен уровень чистоты в производственной среде.

В статье приводятся результаты исследования и микробиологического контроля в операционных при проведении чувствительных к инфекциям ортопедических операций, когда персонал использовал одежду для чистых помещений (капюшон, куртку и брюки) без бахил длиной до колен и с ними. Результаты показали, что при использовании бахил до колен улучшение, достигаемое в операционных, аналогично асептическому производству лекарственных средств.



Защитная эффективность комплектов хирургической одежды при отсутствии и наличии бахил длиной до колен

Находящиеся в воздухе микроорганизмы оценивались по результатам контроля в испытательной камере и при проведении ортопедических операций

БЕНГТ ЛЮНГКВИСТ И БЕРИТ РЕЙНМЮЛЛЕР

Building Services Engineering, Технический Университет Чалмерса, Гётеборг, Швеция

КАТИНКА УЛЛЬМАНН

Технический Университет Чалмерса и компания Industri AB Ventilator, Стокгольм, Швеция

Перевод статьи «Protective Efficacy of Surgical Clothing Systems without and with knee-length Boots»

BENGT LJUNGQVIST AND BERIT REINMÜLLER

Building Services Engineering, Chalmers University of Technology, Gothenburg, Sweden

CATINKA ULLMANN

Chalmers University of Technology and Industri AB Ventilator, Stockholm, Sweden

Журнал «Renhets Teknik», 2:2019, с.6–10 (Швеция)

Редакция благодарит указанный журнал и авторов за разрешение на перевод и публикацию статьи

Основным источником микроорганизмов, находящихся в воздухе операционных, являются персонал и пациент. Для снижения числа частиц, несущих микроорганизмы, которые выделяются персоналом, важно, чтобы хирурги носили функциональные комплекты одежды. В статье проводится сравнение результатов контроля защитной эффективности, т. е. интенсивности выделения загрязнений, комплектом хирургической одежды при отсутствии и наличии бахил из ткани длиной до колен. Исследования были выполнены с помощью испытательной камеры и при выполнении операции. Установлено, что бахилы до колен оказывают существенное влияние на интенсивность выделения загрязнений и таким образом на микробную чистоту воздуха в операционной.

ВВЕДЕНИЕ

Среда в больницах загрязнена микроорганизмами, некоторые из которых устойчивы к антибиотикам. Число аэрозольных частиц, несущих микроорганизмы, в операционных рассматривается как индикатор риска инфицирования пациента во время операций, чувствительных к инфекциям. Число частиц, несущих микроорганизмы, в воздухе операционных должно быть низким, особенно при ортопедических операциях протезирования. Основным источником микроорганизмов в операционной обычно являются персонал и пациент. Операционная бригада носит систему одежды, предназначенную для среды с ультрачистым воздухом. Целью данной статьи является сравнение данных защитной эффективности, т. е. интенсивности выделения загрязнений комплектом одежды, когда люди используют обувь без бахил из ткани до колен и с бахилами, надеваемыми на обувь. Интенсивность выделения частиц описывается средним числом аэрозольных частиц, несущих микроорганизмы и выделяемых одним человеком, в 1 сек. Измерения были выполнены в испытательной камере, а также при выполнении операции, и описаны Уллманн и др. (Ullmann et al, 2017).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ПРИБОРЫ

Отбор аэрозольных жизнеспособных частиц выполнялся с помощью щелевого пробоотборника на агар, FH3®, и ситовым пробоотборником MAS-100®. Время отбора проб для обоих приборов составляло 10 мин. Объем пробы за этот период времени составил 0,5 м³ для FH3® и 1 м³ для MAS-100®. Сравнительный анализ этих двух пробоотборников и других импакторов был проведен Люнквистом и Рейнмюлер (Ljungqvist and Reinmüller, 1998, 2008), а также Романо и др. (Romano et al, 2015). Оба прибора имеют величину d_{50} (размер

отсечки) менее 2 мкм и эксплуатировались в соответствии с инструкциями производителей. Таким образом, результаты от обоих пробоотборников являются сравнимыми.

Во всех испытаниях в качестве питательной среды использовался стандартный триптон-соевый агар (TSA) в чашках Петри 90 мм. Чашки с агаром инкубировались в течение не менее чем 72 ч при 32 °С с последующей выдержкой в течение 48 ч. После инкубирования выполнялся счет колониеобразующих единиц (КОЕ) и записывалась концентрация аэробных микроорганизмов КОЕ/м³.

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ КАМЕРА

В испытательной камере были оценены два комплекта олефиновой хирургической одежды с тканевыми капюшонами, причем в одном случае с обувью, а в другом – с бахилами до колен из ткани поверх обуви. Концентрация аэрозольных частиц, несущих микроорганизмы, как число аэробных КОЕ, определялась с помощью щелевого пробоотборника FH3® в вытяжном воздухе из камеры, где происходило его турбулентное пе-

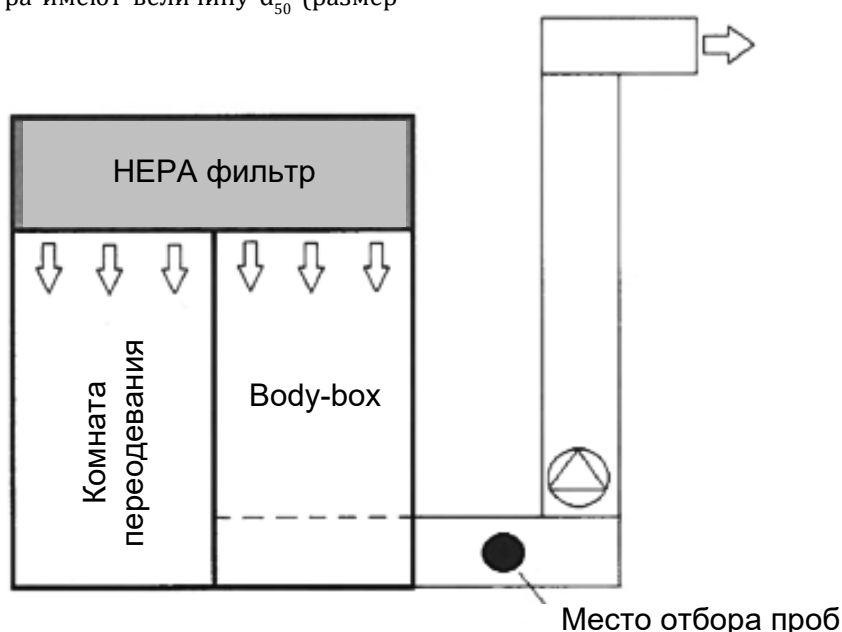


Рис. 1. Принципиальная схема испытательной камеры (body-box)

ремешивание, см. Люнгквист и Рейнмюллер (*Ljungqvist and Reinmüller, 2004, 2014*) и Романо и др. (*Romano et al, 2016*). Принципиальная схема испытательной камеры показана на рис. 1.

Во время испытаний лица мужского пола выполняли стандартные циклы движений, которые включали движения рук, сгибание колен и ходьбу на месте с установленной скоростью. Эти движения в принципе сравнимы с описанными в IEST-RP-CC003.4 (2011). Перед началом каждого цикла движений испытуемый субъект стоял спокойно во избежание влияния выделения частиц от предыдущего цикла испытаний. Для каждого из оценивавшихся комплектов одежды пять испытателей выполняли стандартные циклы движений по четыре раза, см. Люнгквист и Рейнмюллер (*Ljungqvist and Reinmüller, 2004, 2014*). Уровень активности в испытательной камере был значительно выше, чем при ортопедических операциях.

ОПЕРАЦИОННЫЕ

Измерения в операционных были выполнены в больнице в районе Стокгольма. Измерения выполнялись при проведении ортопедических операций, в которых движения воздуха могут рассматриваться как смешанные, т. е. допустимо применение принципа разбавления. Приточный воздух поступал от HEPA фильтров с расходом $0,7 \text{ м}^3/\text{с}$, что обеспечивало кратность воздухообмена около 20 ч^{-1} .

Во время операций использовались те же комплекты хирургической одежды, что и в испытательной камере.

Контроль выполнялся щелевым пробоотборником FH3® или ситовым пробоотборником MAS-100®. Точки отбора проб для обоих пробоотборников располагались непосредственно вблизи операционного стола на расстоянии от 0,8 до 1,2 м от раны в двух разных местах в зависимости от расположения

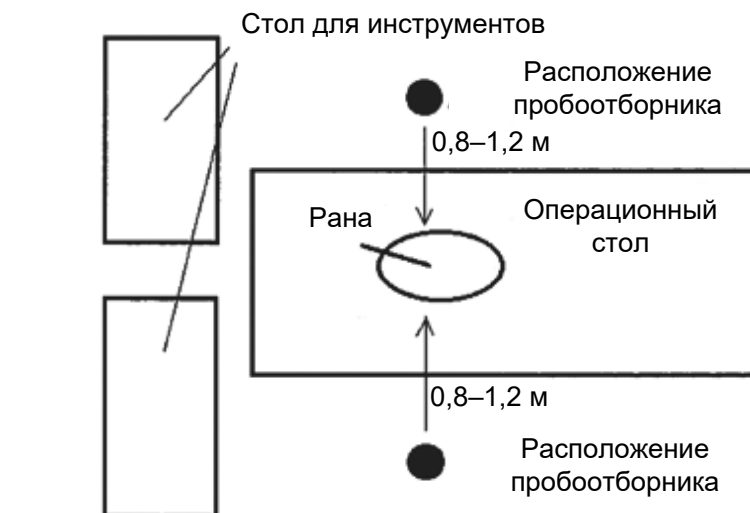


Рис. 2. Принципиальная схема размещения точек отбора проб вблизи операционного стола

операционной бригады. Пробоотборник был расположен чуть выше операционного стола на высоте 1,2 м от пола. Расположение точек отбора проб показано на рис. 2.

КОМПЛЕКТЫ ОДЕЖДЫ

Использовались два вида комплектов хирургической одежды из синтетических олефиновых волокон. При выполнении операций хирург и операционная сестра носили дополнительный многоразовый стерильный халат, одеваемый поверх комплекта хирургической одежды.

Олефиновый материал состоял на 98 % из волокон олефина и на 2 % из волокон углерода, без антимикробной обработки. Куртка с манжетами на запястьях и у шеи, а также брюки с манжетами у лодыжек подвергались стирке примерно 20 раз. Вес материала составлял $125 \text{ г}/\text{м}^2$. Тканевые капюшоны с манжетами у лица и кнопками под подбородком подвергались стирке примерно 20 раз. Использовались стерильные многоразовые маски и дезинфицированные перчатки. Ни один из компонентов одежды не проходил стерилизацию. Различие между двумя комплектами олефиновой одежды заключалась в обуви. Один комплект включал чистые хлопковые

носки и дезинфицированную пластиковую обувь, другой комплект включал также бахилы из ткани длиной до колен, надеваемые поверх обуви. Эти бахилы имели застежку-молнию сзади ноги и подвергались стирке примерно 10 раз. На рис. 3 показана операционная бригада, одетая в комплект олефиновой хирургической одежды с бахилами до колен.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЯ ЧАСТИЦ

Если допустить, что в операционные не поступают утечки извне, и HEPA фильтры имеют эффективность около 100 %, то формула разбавления дает наиболее простое описание источника выделения частиц и защитной эффективности комплекта хирургической одежды (поступающий поток частиц):

$$q_s = c \cdot Q/n \quad (1)$$

где

q_s – интенсивность выделения частиц; общее число выделяемых частиц/с или число КОЕ/с;

c – концентрация; общее число частиц/ м^3 или частиц, несущих микроорганизмы, КОЕ/ м^3 ;

Q – общий расход воздуха, $\text{м}^3/\text{с}$;

n – численность присутствующего персонала, чел.



Рис. 3. Операционная бригада в комплекте одежды с бахилами до колен

В испытательной камере во время испытаний находится только один человек, поэтому в формуле (1) $n = 1$. Интенсивность источника определяется как общее число частиц или число жизнеспособных частиц в воздухе, выделяемых одним человеком. Приведены средние значения для нескольких человек, одетых в данный вид одежды. Интенсивность выделения частиц, которая в данной статье ограничена средним числом аэробных КОЕ в секунду, является ценным показателем защитной эффективности комплекта одежды против частиц, несущих микроорганизмы, см. Лjungkvist и Рейнмюллер (Ljungqvist and Reinmüller, 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ КАМЕРА

В таблице 1 показаны средние интенсивности выделения аэробных КОЕ в испытательной

камере для пяти испытуемых субъектов (испытателей), которые были одеты в комплекты олефиновой одежды с тканевыми капюшонами без и при наличии бахил до колен из ткани.

Расход воздуха в части испытательной камере, где находился человек (*body-box*), был равен $0,23 \text{ м}^3/\text{с}$ в течение всех испытаний. В таблице 1 показано, что снижение числа аэробных КОЕ

Таблица 1. Средние интенсивности выделения аэробных КОЕ в испытательной камере для пяти испытателей, которые были одеты в комплекты олефиновой одежды с тканевыми капюшонами. Испытатели были обуты в пластиковую обувь (сандалии) без и при наличии бахил до колен из ткани

Номер испытателя	Средние значения интенсивностей выделения, КОЕ/с*	
	Без бахил	В бахилах
1	1,4	1,2
2	0,7	0,2
3	3,1	0,8
4	2,4	0,6
5	3,8	2,3
Среднее от средних значений	2,3	1,0
Минимум – максимум	0,7 – 3,8	0,2 – 2,3

* Данные приведены с точностью до одного знака после запятой. Интенсивности выделения вычислены по данным Лjungkvиста и Рейнмюллер (Ljungqvist and Reinmüller, 2016).

при ношении бахил по сравнению с испытаниями без бахил составило 57 %.

ОПЕРАЦИОННАЯ

В таблице 2 показаны концентрации аэробных КОЕ и оцененные интенсивности выделения при выполнении ортопедических операций в операционной со смешиванием (разбавлением) воздуха и расходом воздуха 0,7 м³/с. Операционная бригада (5–6 чел.) была одета в комплекты олефиновой одежды с тканевыми капюшонами без и при наличии бахил до колен из ткани. Измерения проводились в течение трех операций. Время отбора каждой пробы составляло 10 мин. В таблице 2 показано, что снижение числа аэробных КОЕ при ношении бахил по сравнению с испытаниями без бахил составило 67 %.

ВЫВОДЫ

Даже если число измерений при проведении операций ограничено, результаты показывают, что снижение при проведении операций находится на том же уровне (67 %), что и в испытательной камере (57 %).

Рейнмюллер (Reinmüller, 2001) приводит описание тестов в помещении асептического наполнения в фармацевтическом про-

изводстве, где операторы были одеты в комбинезоны для чистых помещений с капюшонами. Была дана оценка эффективности бахил до колен по сравнению с обычной обувью для чистых помещений. При использовании бахил до колен достигалось снижение числа аэрозольных частиц и аэробных КОЕ примерно на 90 %. Большее снижение этих показателей для одежды для чистых помещений может объясняться тем, что в чистых помещениях оператор лучше отделен от чистого помещения, чем в случае хирургической одежды, когда руки закрыты не полностью.

Следует отметить, что в ортопедической хирургии можно достичь концентраций менее 10 КОЕ/м³ в операционных с расходом воздуха 0,7 м³/с (кратность примерно 20 ч⁻¹) при использовании надлежащих комплектов (систем) хирургической одежды и дополнительных компонентов.

Испытательная камера может служить ценным средством при разработке новых видов одежды и оценке защитной эффективности.

В итоге, для операций, чувствительных к инфекциям, нельзя более рассматривать одежду только с точки зрения комфорта. Следует учитывать и безопасность пациента.

Литература

1. IEST-RP-CC003.4, (2011), Garment System Considerations for Cleanrooms and Other Controlled Environments, IEST Institute of Environmental Sciences and Technology, Arlington Heights, IL.
2. Ljungqvist, B., and Reinmüller, B., (1998), Active sampling of airborne viable particles in controlled environments; a comparative study of common instruments, European Journal of Parenteral Sciences, 3(3), 59-62.
3. Ljungqvist, B., Reinmüller, B., (2004), Cleanroom Clothing Systems: People as a Contamination Source, PDA/DHI Publishing, River Grove, IL, ISBN 1-930114-60-5.
4. Ljungqvist, B., and Reinmüller, B., (2008), Monitoring efficiency of microbiological impaction air samplers, European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences, 13(4), 93-97.
5. Ljungqvist, B., Reinmüller, B., (2014), Clothing systems evaluated in a dispersal chamber, European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences, 19 (2), 67-69.
6. Ljungqvist, B., and Reinmüller, B., (2016), People as a Contamination Source, Performance of Olefin surgical clothing systems in a dispersal chamber, Report 2016-1, Building Services Engineering, Chalmers University of Technology, Gothenburg, Sweden.
7. Reinmüller, B., (2001), Dispersion and Risk Assessment of Airborne Contaminants in Pharmaceutical Clean Rooms, PhD-thesis, Bulletin No 56, Building Services Engineering, KTH, Stockholm.
8. Romano, F., Gusten, J., Joppolo, C., Ljungqvist, B., Reinmüller, B., (2015), Some aspects on sampling efficiency of microbial impaction air samplers, Particology, 20, 110-113.
9. Romano, F., Ljungqvist, B., Reinmüller, B., Gusten, J., Joppolo, C., (2016), Dispersal chambers used for evaluation of cleanroom and surgical clothing systems – examples of performed tests and results. International Symposium of Contamination Control (ICCCS), Sao Paulo, Brazil.
10. Ullmann, C., Ljungqvist, B., Reinmüller, B., (2017), Some aspects of protective efficacy of surgical clothing systems concerning airborne microorganisms based on results from measurements in a dispersal chamber and during surgical procedures, European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences, 22 (2), 51-58.
11. Ditto: RenhetsTeknik, No 4:2017, The Nordic Journal of Contamination Control and Cleanroom Technology.

Таблица 2. Концентрация аэробных КОЕ и оцененная интенсивность выделения при выполнении ортопедических операций в операционной со смешиванием (разбавлением) воздуха и расходом воздуха 0,7 м³/с. Операционная бригада была одета в комплекты олефиновой одежды с тканевыми капюшонами без и при наличии бахил до колен из ткани. Измерения проводились в течение трех операций, время отбора каждой пробы составляло 10 мин.

№ пробы воздуха	Без бахил			В бахилах		
	Число людей	Концентрация, КОЕ/м ³	Интенсивность выделения, КОЕ/с	Число людей	Концентрация, КОЕ/м ³	Интенсивность выделения, КОЕ/с
1	6	4	0,5	5	<2	<0,3
2	6	10	1,2	5	<2	<0,3
3	6	10	1,2	5	2	0,3
4	6	14	1,6	5	6	0,8
5	5	12	1,7	—	—	—
Средняя величина	5,8	10	1,2		<3	0,4

* Данные приведены с точностью до одного знака после запятой

CACR

Clean Air and Containment Review

Enhance your knowledge of contamination control

Журнал в формате PDF
высылается организациям,
находящимся на информационном
обслуживании в АСИНКОМ



Issue 39
Summer/Autumn 2019

ISSN 2042-3268

Clean build protocols

Monitoring
and controlling
of vaporized
hydrogen peroxide
bio-decontamination
cycles

Risk and science-
based validation of
cleanroom garments

Cleanroom
Technology
Conference 2019

News, Events and
Training courses



Picture: ENVAIR Rapid Gassing
Isolators for the aseptic
preparation of medicines

АСИНКОМ и партнеры дают ответы на наиболее острые потребности производств

Обучение

Правила GMP и чистые помещения в Москве и с выездом на предприятия.

Наши курсы:

- Техника чистых помещений (два дня) и
- Допуск к работе в чистых помещениях

аккредитованы Международным советом по обучению **Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений (ICCCS – www.icccs.net)**.

Этим же Советом аккредитованы наши преподаватели.

По окончании семинаров выдается сертификат с логотипом ICCCS и с внесением фамилий участников в реестр ICCCS.

Для лиц, непосредственно работающих в чистых помещениях, особенно актуален курс по Допуску к работе, который целесообразно проводить на самих предприятиях с охватом всех сотрудников.

Мы проводим курсы по основам GMP и другим темам.



Проектирование производств

Партнеры АСИНКОМ разрабатывают проекты в соответствии с международными и отечественными требованиями, включая самые сложные случаи.

Возможна разработка только ключевых разделов (технология, вентиляция и кондиционирование, конструкции чистых помещений) для генерального проектировщика.

Наши специалисты – профессионалы проектирования с многолетним опытом работы и решения самых сложных задач.

Аудиты проектов и производств

Аттестация проекта (**DQ – Design Qualification**) позволяет выявить негодные решения на раннем этапе. Во многих случаях приходится разрабатывать проект заново, но уже силами профессионалов.

Мы выполняем аттестацию проектов и аудит производств силами специалистов, которые сами участвуют в разработке международных стандартов и востребованы в стране и за рубежом.

Наши книги

Отечественные книги для практиков по основным проблемам, автор – президент АСИНКОМ, д.т.н., Федотов А. Е.:

- «Основы GMP», 2012 г., 576 стр.;
- «Производство стерильных лекарственных средств», 2012 г., 400 стр.;
- «Чистые помещения», 2015 г., 512 с.;
- главы по проектированию фармпроизводств и больниц в европейском бестселлере **«Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare»**, издательство Euromed, Лондон, 2017.

В книгах ясным и простым языком изложена суть предмета, приведены практические рекомендации и дан анализ типичных ошибок.



Подробная информация и заказы в АСИНКОМ:

E-mail: mail@asincom.info

Тел.: (495) 777-72-31,

127299 Россия, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 10, стр.1

www.asincom.info

6 issues
in a year
Since
1993

Russian magazine for pharmaceutical industry

Pharmaceutical technologies and packaging



№1, 2018



№2, 2018



№3, 2018



Book

Labelling, Serialization
and Track&Trace
A5, 288 pages

The magazine has been issued in Moscow since 1993

Литература по GMP



Производство
лекарств по GMP

Составители:
Кушнарера М.А., Крячко Л.И.,
Оглодкова Т.Б.
— М.: Издательский дом
«Медицинский бизнес»,
2005, — 344 с. с рекл. ил.



Инновационные
технологии
и оборудование
фармацевтического
производства. Том 1

Авторы:
Меньшуткина Н.В.,
Мишина Ю.В., Алвес С.В.
— М.: Издательство
БИНОМ, 2012.
— 328 с, ил.



Инновационные
технологии
и оборудование
фармацевтического
производства. Том 2

Авторы:
Меньшуткина Н.В.,
Мишина Ю.В., Алвес С.В.,
Гордиенко М.Г., Гусева Е.В.,
Троянкин А.Ю.
— М.: Издательство
БИНОМ, 2013.— 400 с, ил.



Разработка и внедрение
системы менеджмента
качества на фармацевтических
предприятиях

Авторы:
А.И. Иванов, И.В. Сударев,
С.А. Никифоров, В.Г. Гандель,
В.И. Поспелов, Н.Д. Бунятян
— М.: АНО «Фармстрой групп»
— центр проф. подготовки,
2009.— 414 с.



Технология лекарств
по GMP:
инфузионные растворы

Автор:
М.М. Губин
Формат А-5, — М.,
2011, твердый
переплет, 224 стр.



Технология лекарств
по GMP:
спреи и аэрозоли

Автор:
М.М. Губин
—Тверь, 2012., 176 стр.



Аудит системы менеджмента
качества фармацевтического
предприятия

Авторы:
А.П. Коротовских, В.И. Поспелов,
А.И. Иванов, А.В. Белостоцкий,
Д.В. Рейхарт, С.В. Дудников,
С.А. Никифоров, С.Д. Марченко,
Д.А. Иванова, И.В. Сударев,
В.Г. Гандель
— М.: ГБОУ «МАРТИТ», 2014.— 424 с.



Этикетирование, маркировка,
сериализация и track&trace
лекарственных препаратов

Составители:
М.А. Кушнарера, Е.А. Чурсина,
И.И. Артамонов
— М.: Издательский дом
«Медицинский бизнес», 2017,
— 288 с. с рекл. ил.



Справочник технического
директора, главного технолога
и службы управления
качеством фармацевтического
предприятия 2018-2019 гг.

Составители:
М.А. Кушнарера, Е.А. Чурсина,
И.И. Артамонов
— М.: Издательский дом
«Медицинский бизнес», 2018,
— 288 с. с рекл. ил.

Книги можно приобрести в издательстве «Медицинский бизнес».
Заявки на книги принимаются по e-mail: medbus@mail.ru, farmtech@list.ru
Тел.: +7 (495) 790-36-99; 8-929-563-27-86
Подробнее содержание книг на сайте www.medbusiness.ru

Семинары АСИНКОМ по правилам GMP и чистым помещениям 18 – 20 февраля 2020 г.

Три варианта участия:

1. Основы GMP. Правила GMP ЕС 2019

(один день),

18 февраля 2020 г.

Слушателям выдаются следующие материалы:

- книга А.Е. Федотова «Основы GMP», 2012 г., 576 стр.;
- книга А.Е. Федотова «Производство стерильных лекарственных средств», 2012 г., 400 стр.;
- журналы «Технология чистоты»;
- перевод правил GMP ЕС 2019 на русский язык (в электронном виде);
- Руководство ЕМА по установлению пределов воздействия на здоровье для использования при идентификации риска в производстве различных лекарственных средств на одном оборудовании (в электронном виде);
- Руководство FDA «Полнота и достоверность (целостность) данных и соответствие требованиям CGMP – Вопросы и ответы – Руководство для промышленности» (в электронном виде).

Стоимость участия 25 000 руб.

2. Техника чистых помещений

(два дня)

19-20 февраля 2020 г.

Слушателям выдаются следующие материалы:

- книга А.Е. Федотова «Чистые помещения», 2015 г., 512 стр.;
- журналы «Технология чистоты»;
- ГОСТ Р ИСО 14644-2-2019 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Текущий контроль для подтверждения постоянного соответствия чистоты воздуха по концентрации частиц» (в электронном виде).

Стоимость участия 30 000 руб. без экзамена на сертификат ICCCS, с экзаменом – 35 000 руб.

3. Основы GMP. Техника чистых помещений

(три дня),

18-20 февраля 2020 г.

Слушателям выдаются следующие материалы:

- книга А.Е. Федотова «Основы GMP», 2012 г., 576 стр.;
- книга А.Е. Федотова «Производство стерильных лекарственных средств», 2012 г., 400 стр.;
- книга А.Е. Федотова «Чистые помещения», 2015 г., 512 стр.;
- журналы «Технология чистоты»;
- перевод правил GMP ЕС 2019 на русский язык (в электронном виде);
- Руководство ЕМА по установлению пределов воздействия на здоровье для использования при идентификации риска в производстве различных лекарственных средств на одном оборудовании (в электронном виде);
- ГОСТ Р ИСО 14644-2-2019 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Текущий контроль для подтверждения постоянного соответствия чистоты воздуха по концентрации частиц» (в электронном виде);
- Руководство FDA «Полнота и достоверность (целостность) данных и соответствие требованиям CGMP – Вопросы и ответы – Руководство для промышленности» (в электронном виде).

Стоимость участия 35 000 руб. без экзамена на сертификат ICCCS, с экзаменом – 40 000 руб.

Подробная информация о семинарах АСИНКОМ дана на нашем сайте www.asincom.info. Справки по электронной почте mail@asincom.info или по телефону (495) 777-72-31.

Семинары на предприятиях

**АСИНКОМ проводит выездные семинары
на предприятиях по правилам GMP и технике чистых
помещений со специализацией для фармацевтической,
электронной и космической промышленности
(два дня, возможно три дня по заявке).
Численность аудитории не ограничивается**

Программа семинара «Основы GMP. Техника чистых помещений» 18 – 20 февраля 2020 г.

18 февраля, вторник

09.00 – 10.30	Основы GMP. Правила GMP ЕС 2019. Новые разделы. Различия в GMP ЕС, ЕАЭС и приказе № 916. Структура правил GMP. Фармацевтическая система качества. Годовой анализ качества	Федотов Александр Евгеньевич, докт. техн. наук, президент АСИНКОМ, председатель ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» (Росстандарт)
10.45 – 12.00	Анализ рисков (ошибки и практический смысл). Документация. Основные требования, типовые формы. Руководство FDA «Полнота и достоверность (целостность) данных и соответствие требованиям CGMP – Вопросы и ответы – Руководство для промышленности»	Федотов А. Е.
12.45 – 14.15	Перекрестные загрязнения и перепутывание материалов и продукции. Методы предотвращения. Производство высокоактивных и токсичных препаратов. GMP в производстве субстанций и вспомогательных материалов. Нормативные документы	Федотов А. Е., Якухина Вера Дмитриевна, главный технолог ООО «Чистые технологии»
14.30 – 16.30	Производство стерильных лекарственных средств. Испытания (валидация) стерилизаторов и др. Аттестация (валидация) процессов и оборудования. Процессы очистки оборудования	Федотов А. Е.

19 февраля, среда

09.00 – 10.30	Основы технологии чистоты. Классификация чистых помещений по ГОСТ Р ИСО 14644-1 и правилам GMP. Принципы построения чистых помещений	Федотов А. Е.
10.45 – 12.00	Требования к чистым помещениям в производстве лекарственных средств. Проект новой редакции Приложения 1 к Правилам GMP ЕС. Чистые помещения в электронной, космической, пищевой промышленности, больницах и других отраслях	Федотов А. Е.
12.45 – 14.15	Методы получения воды очищенной, для инъекций и деионизированной. Распределение и хранение воды	Ломая Татьяна Леонидовна, рук. отдела фарм. проектов АО «НПК «Медиана-фильтр
14.30 – 16.00	Создание производств. Первые шаги и типичные трудности. Выбор подрядчика. Состав проекта. Задание на проектирование и технические условия. Стадии разработки и согласование проектов. Технологический раздел – основа проекта	Якухина В.Д.
16.15 – 17.00	Аудиты производств. Аттестация проектов (DQ). Практические примеры. Типичные ошибки при проектировании. Особенности проектирования производств в различных отраслях	Якухина В. Д.

20 февраля, четверг

9.00 – 10.30	Конструкции чистых помещений. Монтаж чистых помещений. Протоколы чистоты. Фильтры очистки воздуха	Федотов А. Е.
10.45 – 12.00	Системы вентиляции и кондиционирования. Расчет кратности воздухообмена. Экономия энергии в чистых помещениях	Федотов А. Е.
12.45 – 14.15	Аттестация чистых помещений. Счетчики частиц и другие приборы. ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 по классификации чистых помещений и проверке соответствия классу чистоты. ГОСТ Р ИСО 14644-2-2019 по текущему контролю	Федотов А. Е.
14.30 – 16.00	Эксплуатация чистых помещений. Гигиена и поведение персонала. Уборка чистых помещений. Одежда для чистых помещений. Порядок переодевания при входе в чистые помещения. Подготовка технологической одежды	Федотов А. Е.
16.00 – 16.30	Контрольная работа в форме теста (для получающих сертификат ICCCS)	

Участникам семинара выдаются книги А. Е. Федотова «Основы GMP», «Производство стерильных лекарственных средств», «Чистые помещения». Стоимость участия 1 чел. на семинаре в Москве 35 000 руб. без экзамена на сертификат ICCCS, с экзаменом – 40 000 руб., независимо от его результата. Стоимость выездного семинара на предприятия сообщается по запросу, число участников не ограничивается. При желании участник может подать заявку на участие только в двухдневном семинаре по чистым помещениям 19 – 20 февраля 2020 г. Стоимость участия в этом случае составит 30 000 руб. без экзамена, с экзаменом 35 000 руб. Заявки просим направлять по электронной почте mail@asincom.info (с указанием фамилии, имени, отчества полностью, занимаемой должности, контактного телефона, факса и адреса электронной почты).

ПЛАН семинаров и конференций на 2020 г.

№	Наименование	Даты	Стоимость, тыс. руб.	
			Без свидет. ICCCS*	Со свидет. ICCCS*
1	30-я конференция АСИНКОМ	Будет объявлено	10,0 – для предприятий, находящихся на информационном обслуживании в АСИНКОМ в 2019 г. 20,0 – для всех остальных участников	
2	Основы GMP. Техника чистых помещений	18 – 20 февраля	35,0	40,0
3	Техника чистых помещений	19 – 20 февраля	30,0	35,0
4	Системы вентиляции и кондиционирования. Фильтры. Экономия энергии	17 марта	20,0	–
5	Основы GMP. Техника чистых помещений	7 – 9 апреля	35,0	40,0
6	Техника чистых помещений	8 – 9 апреля	30,0	35,0
7	Допуск для работы в чистых помещениях	10 апреля	–	25,0
8	Основы GMP. Техника чистых помещений	23 – 25 июня	35,0	40,0
9	Техника чистых помещений	24 – 25 июня	30,0	35,0
10	Допуск для работы в чистых помещениях	26 июня	–	25,0
11	Основы GMP. Техника чистых помещений	22 – 24 сентября	35,0	40,0
12	Техника чистых помещений	23 – 24 сентября	30,0	35,0
13	Основы GMP. Техника чистых помещений	24 – 26 ноября	35,0	40,0
14	Техника чистых помещений	25 – 26 ноября	30,0	35,0

* Мы аккредитованы ICCCS (*International Confederation of Contamination Control Societies*) на право выдачи свидетельств ICCCS об обучении по чистым помещениям.

Участникам семинара, посещавшим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICCCS, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICCCS (<https://www.icccs.net/graduate-register/>) и АСИНКОМ (при согласии участника). За эту работу мы отчитываемся перед ICCCS и вносим установленную плату. Доплата за каждый экзамен составляет 5000 руб., независимо от его результата.

Программы семинаров даны на сайте АСИНКОМ www.asincom.info.

На семинарах по GMP выдаются книги Федотова А. Е.

Проводятся выездные семинары на предприятия по правилам GMP и чистым помещениям со специализацией для фармацевтической, электронной и космической промышленности (два дня, возможно три дня). Численность аудитории не ограничивается.

Президент АСИНКОМ



А. Е. Федотов

Прачечная для Чистых Помещений



Человек – основной источник загрязнения в каждом Чистом Помещении.

Благодаря услугам нашей прачечной для Чистых Помещений, вы избавитесь от частиц и микробиологического риска загрязнения, которые влияют на многие аспекты вашего бизнеса.

Мы предоставляем 360° услугу по контролю контаминации в Чистых Помещениях для наших клиентов вне зависимости от ваших потребностей: одежда, система уборки, обувь, коврики или очки

Доверьте нам заботу о ваших Чистых Помещениях, позвольте нам позаботиться обо всем, что касается закупки, хранения, обработки, замены, обслуживания и доставки вашего индивидуального решения для Чистых Помещений, чтобы вы могли сосредоточиться на том, что вы делаете лучше всего - на вашем основном бизнесе.

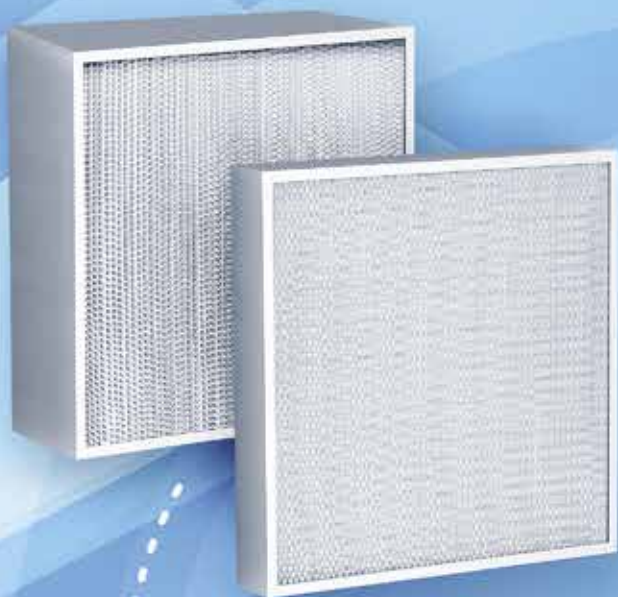
Свяжитесь с нами для получения консультации:

Тел: +7 499 3942958 или по **e-mail: info@berendsen.ru**



Фильтр

ТОВАРКОВО



• ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ФИЛЬТРЫ
ОЧИСТКИ ВОЗДУХА HEPA, HEPA И ULPA

• ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ МОДУЛИ (ФВМ)



- ПОТОЛКИ ПОДВЕСНЫЕ МОДУЛЬНЫЕ
- СТЕНОВЫЕ ОБЛИЦОВОЧНЫЕ ПАНЕЛИ
 - СВЕТИЛЬНИКИ ДЛЯ ЧПП
 - ЛОКАЛЬНЫЕ ЧИСТЫЕ ЗОНЫ
- ФИЛЬТРУЮЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОЧИСТКИ ЖИДКОСТЕЙ



• ПОТОЛОЧНЫЕ
ВОЗДУХОРАСПРЕДЕЛИТЕЛИ
С HEPA ФИЛЬТРАМИ

АО „Фильтр“

249855, Калужская обл., Дзержинский район,
п. Товарково, Промышленный мкр., д. 1

www.ftov.ru

Тел./факс: (48434) 4-10-10, 4-10-00
e-mail: filtr@ftov.ru