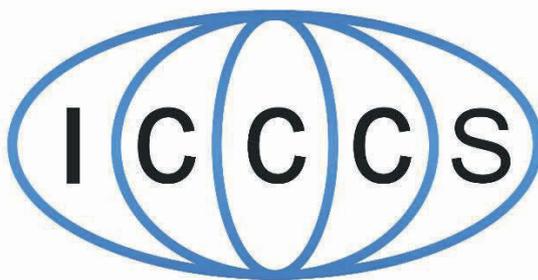


ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 3/2023

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений



— Accredited Education —

ICCCS accredited course

The International Cleanroom Education Board,
which is replaced by the ICCCS Education Committee in 2016
(ICCCS = International Confederation of Contamination Control Societies),
declared during the 17th of October 2014 annual meeting in Seoul that the
ASENMCO (Association of Engineers for Micro contamination Control, Russia)
Basic Course

‘Cleanroom Technology



A stylized, handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping, sweeping lines that form the letters of the name.

ir. J.N.M. Agricola

Chairman of the ICCCS Education Committee

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 Комитетом по образованию **Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений (ICCCS – www.icccs.net)**.

Этим же Комитетом аккредитованы наши преподаватели.

По окончании семинаров выдается сертификат с логотипом IEC (ICCCS Education Committee – IEC) и с внесением фамилий участников в реестр IEC.

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.

Очередная конференция АСИНКОМ состоится 16 мая 2023 г.

Основные темы:

- производство медицинских изделий. ГОСТ Р 59293–2021 «Чистота воздуха в производстве медицинских изделий»;
- проблема стерилизации медицинских изделий (наборы для крови и др.);
- обеспечение качества: работа по существу или менеджменты?
- новые стандарты на чистые помещения;
- новое в подготовке воды;
- фильтры очистки воздуха и жидкостей;
- выступления специалистов организаций и предприятий;
- другие темы.

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



№ 101 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
В. Б. Смирнов
П. В. Нагорный
О. В. Проволович
Корректор
С. Е. Федотова

Адрес АСИНКОМ
127299 Россия,
г. Москва,
ул. Космонавта Волкова,
д. 10, стр. 1, офис 510

Тел.: (495) 777-72-31

Е-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

ОТ РЕДАКТОРА 3

Конференция АСИНКОМ

Федотов А. Е.

Контроль НЕРА фильтров в
эксплуатации: суть трудностей и
решение 5

Кадошцев Г. М.

Высокоэффективные фильтры очистки
воздуха. Тенденции и проблемы
развития 7

Якухина В. Д.

Опыт проектирования производств
новейших лекарственных средств
(генная терапия, клеточные техно-
логии), часть IV GMP EC 9

ПОДГОТОВКА ВОДЫ

Смирнов В. Б. Обзор стандарта ISO
22519: версии 2019 и 2023 годов 15

СТАТЬЯ ИЗ ЖУРНАЛА CACR

Тим Сандл

Контроль вирусов в чистых помеще-
ниях. Обзор средств дезинфекции 19

СТАНДАРТЫ

Об отмене ГОСТ Р 70064 на фильтры
общего назначения 24

ОБУЧЕНИЕ И ВЫСТАВКИ

Круглый стол в АО «НПК «Медиана-
фильтр» 26

Семинар "Допуск к работе в чистых
помещениях" 28

Семинары по GMP и чистым
помещениям 30

INFORMATION

Companies
on ASENMC0
information services 2

EDITORIAL 3

The ASENMC0 Conference

Fedotov A. E.

HEPA filter testing in situ.
The sense of difficulties and
solution 5

Kadomtsev G. M.

High efficiency air filters.
Tendencies and problems
of development 7

Yakukhina V. D.

Experience of design of manufacturing
Advanced Therapy Medicinal Products
(gene therapy cells technologies etc.),
GMP EC Part IV 9

WATER TREATMENT

Smirnov V. B. Review of ISO 22519
standard: 2019 & 2023 versions 15

THE ARTICLE FROM CACR MAGAZINE

Tim Sandle

Control of viruses within cleanrooms: A
review of disinfectant agents 19

STANDARDS

About cancel GOST R 70064 on filters
for general ventilation 24

TRAINING AND EXHIBITIONS

Round table in "NPC "Mediana-
filter" JSC 26

Seminar "Cleanroom
Pass" 28

Seminars on GMP
and Cleanrooms 30

*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.*

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2023 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
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 «Строительно-Монтажная Компания «Артель»	390026, г. Рязань ул. Стройкова д. 37, 141070, г. Королёв ул. Ленина д.10/6 офис 25 Т. 8 800 222 68 86, info@zastroj.ru, www.artelcr.ru	Проектирование и строительство промышленных зданий и производств любой сложности с гарантией конечной цены. Проектирование и строительство чистых помещений любой сложности. Проектирование и строительство легкосбрасываемых конструкций
ООО "Балтфармацевтика"	238420, Калининградская обл., г. Багратионовск, ул. Коммунальная, д. 2 Т. (4012) 310-369 info@ecobaltic.com, www.ecobaltic.com	Производство фармацевтической продукции. Управляющая компания индустриального парка «Экобалтик»
ООО "Балтинжиниринг"	197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, лит. А, ком. 202 (ч.п. 1-Н) Т. (812) 320-03-53 info@baltengineering.com, www.baltengineering.com	Технологическая проектная и инженеринговая компания. Компания создана для разработки технологий химического синтеза «под ключ», проектной документации для фармацевтических, химических и пищевых производств. Особое направление компании – разработка микрореакторных технологий, проектирование и поставка автоматизированных микрореакторных установок
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, Тургорское 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 «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
АО НПК «Медиана-Фильтр»	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
АО «МедСил»	141018, МО, г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, 41А телефон: 8 (495) 760-03-80 E-mail: info@medsil.ru	Разработка и производство изделий из силиконовой резины и других полимерных материалов для применения в медицине, пищевой, электротехнической промышленности, строительстве и других областях
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	Комплексы чистых помещений от идеи до готового производства - Фармацевтический инжиниринг; - Генеральный подряд на объекты с КЧП; - Генеральное проектирование; - Производство ограждающих конструкций; - Создание инженерной инфраструктуры; - Обвязка ТХ - оборудования
ФБУ «Липецкий ЦСМ»	398017, Россия, Липецкая обл., г. Липецк, ул. И. Г. Гришина, 9а, 8(4742)567505, 89202478290, https://48.csmrst.ru	Измерения, исследования, испытания: - боксов микробиологической безопасности I, II, III класса; - чистых помещений и чистых зон, изолирующих устройств; ламинарных боксов (укрытий), перчаточные боксы, изоляторов, минюкружей, герметичных устройств; - системы вентиляции зданий и сооружений
ООО НПП «Технофильтр»	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 «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 «Фарматехнолджи», входит в Группу компаний Long Sheng Pharma	121357, г. Москва, Верейская ул, дом 17, пом. 315. +7 (495) 374-57-45 lshl.info@lshl.ru www.ru.longshengpharma.com	Генеральный проектировщик и генеральный подрядчик промышленных предприятий любой сложности. Строительство и монтаж чистых помещений «под ключ», а также комплексное оснащение производств технологическим оборудованием. Проектирование, производство и монтаж систем чистых сред и приготовления растворов
АО «Фильтр»	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
ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2 (499) 519-13-99 folter@folter.ru, www.folter.ru	Производство воздушных фильтров для чистых помещений, и пылеуловителей любых классов чистоты и различных областей применения



**Федотов А. Е.,
главный редактор,
доктор техн. наук**

Журнал продолжает публиковать доклады на 32-й конференции АСИНКОМ «Новое в области чистых технологий и правил GMP», которая состоялась 16 мая 2023 г.

Контроль целостности HEPA фильтров

Этой теме посвящен доклад известного специалиста в области фильтрации воздуха и жидкостей, заместителя генерального директора АО «Фильтр» Кадомцева Г. М.

Журнал систематически обращается к этой теме:

- Уайт У. Контроль фильтров на утечку с помощью счетчика частиц - «Технология чистоты № 1/2023, с. 8-15;

- Касис Й. Практический подход к проверке HEPA фильтров на утечку - «Технология чистоты № 4/2022, с. 20-23;

- Кадомцев Г. М. Некоторые особенности контроля целостности фильтров в чистых помещениях с неоднаправленным потоком воздуха - «Технология чистоты № 3/2022, с. 9-12;

- Лисица Д. П. Целостность HEPA фильтров - «Технология чистоты № 3/2022, с. 14-16;

- Федотов А. Е. Методы контроля целостности HEPA фильтров на месте эксплуатации - «Технология чистоты № 3/2022, с. 17-23;

- Проволович О. В. Фильтры очистки воздуха от частиц и хи-

мических (молекулярных) загрязнений - «Технология чистоты № 3/2021, с. 17-20;

- другие публикации.

Несмотря на публикации, проблема до конца не решена, в связи с чем мы возвращаемся к ней снова.

Производство продукции генной инженерии и клеточных технологий

Это одна из новых, трудных и болезненных тем, рассмотренных в публикуемом докладе главного технолога ООО «Чистые технологии» Якухиной В. Д.

Проблема состоит в том, что:

- эти технологии сложны по своей сути, поскольку никакая стерилизация (в т.ч. мембранная) может не допускаться по всей технологической цепи, а применение изолирующих технологий не очевидно; кроме того, может иметь место несовместимость продукции и технологических операций, наличие патогенных и непатогенных производств на ограниченной площади;

- отсутствует необходимая нормативно-правовая база, из-за совершенно негодные проекты проходят экспертизу;

- ужасающе низкий уровень ряда проектов, непонимание основ организации производства руководителями разного уровня.

Ключом к правильному производству является правильный проект, имя в виду закон: «каков

проект, таков и объект». По плохому проекту нельзя построить и организовать хорошее производство.

Подготовка воды

Специалистами АО «НПК Медиана фильтр» разработан проект ГОСТа на системы подготовки, распределения и хранения воды фармацевтического назначения. Проект прошел публичное обсуждение и готовится в следующем этапе подготовки к утверждению согласно установленному порядку.

Он будет рассмотрен в следующих номерах журнала.

В данном выпуске публикуется аналитическая статья заместителя технического директор АО «НПК Медиана фильтр» Смирнова В. Б. о стандарте ISO 2251 **на системы подготовки воды очищенной и воды для инъекций.**

Мы получаем запросы с просьбой разъяснить отдельные пункты новой редакции приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к правилам GMP ЕС. Ответы на них мы опубликуем в следующем номере журнала.

Приглашаем всех принять участие в обсуждении.

Ждем Ваших вопросов и комментариев.



АРКТОС

ПРОИЗВОДСТВО
ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ
«ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ»

ЧИСТОЕ РЕШЕНИЕ

МНОГОУРОВНЕВЫЙ СИСТЕМНЫЙ КОМПЛЕКС

ФМЧ

ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ МОДУЛИ

ФБО с МКЛ

ФИЛЬТРЫ БАКТЕРИЦИДНОЙ
ОБРАБОТКИ ВОЗДУХА С МОДУЛЕМ
КОНТРОЛЯ ЛАМП

КВГ

КЛАПАНЫ ВОЗДУШНЫЕ ГЕРМЕТИЧНЫЕ

ВБМ

ВОЗДУХОРАЗДАЮЩИЕ БЛОКИ
С ФИЛЬТРАМИ ВЫСОКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ:

- 8 типов раздающих панелей
- конструктивные вариации: боковой или торцевой подвод, уменьшенная высота, прямоугольный патрубок
- возможность установки на подводящий патрубок герметичного или регулирующего клапана
- адаптированы для потолочных систем **Armstrong**: стандартные серии - Basic и Prima, скрытые подвесные системы - CLIP-IN
- возможность установки портов DOP-теста для проверки герметичности фильтра



Официальный дистрибьютор -
компания «Арктика»:

В Москве: +7 (495) 981-15-15

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

www.arktika.ru, www.spb-arktika.ru



ВЕНТИЛЯЦИЯ
КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ
ОТОПЛЕНИЕ

arktoscomfort.ru

Контроль HEPA фильтров в эксплуатации: суть трудностей и решение

Федотов А. Е.,
директор ООО «Чистые технологии»

Журнал систематически обращается к этой теме. За последние два года опубликованы следующие статьи:

- Уайт У. Контроль фильтров на утечку с помощью счетчика частиц - «Технология чистоты № 1/2023, с. 8-15;

- Касис Й. Практический подход к проверке HEPA фильтров на утечку - «Технология чистоты № 4/2022, с. 20-23;

- Кадомцев Г. М. Некоторые особенности контроля целостности фильтров в чистых помещениях с неоднаправленным потоком воздуха - «Технология чистоты № 3/2022, с. 9-12;

- Лисица Д. П. Целостность HEPA фильтров - «Технология чистоты № 3/2022, с. 14-16;

- Федотов А. Е. Методы контроля целостности HEPA фильтров на месте эксплуатации - «Технология чистоты № 3/2022, с. 17-23;

- Проволович О. В. Фильтры очистки воздуха от частиц и химических (молекулярных) загрязнений - «Технология чистоты № 3/2021, с. 17-20 и другие публикации.

Проблема контроля целостности HEPA фильтров на месте эксплуатации не решена до конца в нормативном плане. Раздел В.6. контроль фильтров в стандарте ИСО 14644-3 изложен неясно, без четкого определения области его применения, что вызывает путаницу. В публикациях нашего журнала (этот и другие выпуски) и в книге «Чистые помещения», Федотов А. Е., разъясняется суть дела, что может служить руководством для практики.

Главную путаницу вызывает

контроль HEPA (EPA) фильтров на месте эксплуатации в чистых помещениях *с неоднаправленным потоком* воздуха: классы 5 ИСО; 6 ИСО; 7 ИСО и 8 ИСО в оснащем состоянии (зоны В, С и D по GMP).

Распространена практика контроля фильтров на локальный проскок (локальную эффективность) методом сканирования в чистых помещениях всех классов. Это ошибка.

Высокоэффективные фильтры характеризуются двумя принципиально разными показателями: *интегральной и локальной эффективностью*.

Целью контроля локальной эффективности является обнаружение и локализация места утечки (*pinhole* – булавочного отверстия). Это актуально только для зон с однонаправленным потоком воздуха (ламинарных зон).

Для чистых помещений с неоднаправленным потоком воздуха интересен показатель *интегральной эффективности*.

Попытки определять в этих случаях локальную эффективность и устанавливать точку утечки приводят к конфликтам. В первую очередь для узлов крепления фильтров к распределителю воздуха.

Возникает казус: пользователь ожидает (и требует!), чтобы прокладки в местах установки фильтров не имели утечек при подаче контрольного аэрозоля с высокой концентрацией: 10^8 - 10^9 частиц/м³ воздуха.

Но на предприятии-изготовителе проверяются только сами фильтры, а не весь узел в сборе.

Никто не испытывает прокладки подачей стрессовой аэрозольной нагрузки с обнаружением мест утечки по ГОСТ Р ЕН 1822.

Далее, в конструкции всего узла фильтра с распределителем воздуха в сборе есть пазы. Изготовитель тоже не проверяет их на локальную эффективность.

Выполнять такие испытания на месте эксплуатации означает проверку параметров, которые не предусмотрены конструкцией и не подтверждены испытаниями у изготовителя. Это нонсенс.

Мораль: на месте эксплуатации HEPA и EPA фильтров может проверяться только интегральная эффективность.

Проверка фильтров на локальную эффективность в таких случаях есть самостоятельная инициатива пользователей, за которую изготовители, монтажники и испытатели ответственности нести не могут.

Это нужно четко оговаривать в договорах, в том числе и на испытания установленных фильтров.

Нужно внимательно читать и правильно трактовать нормативные документы.

Новое приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к правилам GMP ЕС говорит:

4.25 Аттестация чистых помещений и установок для очистки воздуха, является всеохватывающим процессом оценки их своему назначению. Аттестация чистых помещений и установок для очистки воздуха, будучи ча-

стью требований приложения 15, должна включать (где это нужно по условиям проекта или их эксплуатации) испытания:

i Установленной системы фильтров на утечку и целостность;

Здесь нет конкретных указаний. Какие фильтры, в каких зонах и как следует проверять – это ответственность пользователя. Нужно провести «анализ рисков», т. е. сделать, то о чем сказано выше, и оформить это документально.

Более четкие указания дает п. 5.11.2.2 руководства ISPE [1]:

5.11.2.2 Предлагаемые работы по техническому обслуживанию т периодичность классификации зон

..... Как правило, следует проверять HEPA фильтры, обслуживающие критические зоны (класс

5), методом «сканирования для обнаружения утечки – *pinhole*), а HEPA фильтры, обслуживающие помещения классов 7 и 8 следует проверять на «эффективность по общей утечке».....

В США классификация чистых помещений ведется только для эксплуатируемого состояния. Поэтому указание о проверке на утечку методом сканирования относится только к зонам А – критическим зонам (класс 5 ИСО в эксплуатации). Для остальных чистых помещений проверяется только интегральная эффективность.

Как проверять интегральную эффективность?

Стандарт ИСО 14644-3 (ГОСТ Р ИСО 14644-2020) указаний на этот счет не дает.

Есть разные подходы к решению этой задачи, включая использование раструба по аналогии с расходомером (балометром). Трудность состоит в отсутствии таких раструбов на рынке, а самодельные устройства могут вызывать вопросы.

Может использоваться метод оценки интегральной эффективности по книге «Чистые помещения» [2].

Реальную опасность представляет введение приложения 1 в РФ. Переводчики и редакторы, не понимая сути дела, меняют смысл оригинала, нанося вред делу. Чего стоит только волевая замена слов «*рекомендуемое значение*» (*guidance value*) из ГОСТ Р 52249 (прямое введение правил GMP ЕС) для требований к однонаправленному потоку воздуха на «*нормативное значение*» в приказе Минпромторга РФ и руководстве ЕАЭС.

Чтобы этого не было, предприятием следует занять активную позицию, участвуя в обсуждениях и требуя наведения порядка в нормах.

Литература

1. Sterile Product Manufacturing Facilities. ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. Second Edition/September 2011.
2. Федотов А. Е. Чистые помещения 2021. М. 2021 г., 528 с.

Классификация EPA, HEPA и ULPA фильтров по ГОСТ Р EN 1822-1-2010

Класс фильтра	Интегральное значение, в %		Локальное значение ^{a, b} , в %	
	Эффективность	Проскок	Эффективность	Проскок
E10	≥ 85	≤ 15	– ^c	– ^c
E11	≥ 95	≤ 5	– ^c	– ^c
E12	≥ 99,5	≤ 0,5	– ^c	– ^c
H13	≥ 99,95	≤ 0,05	≥ 99,75	≤ 0,25
H14	≥ 99,995	≤ 0,005	≥ 99,975	≤ 0,025
U15	≥ 99,9995	≤ 0,0005	≥ 99,9975	≤ 0,0025
U16	≥ 99,99995	≤ 0,00005	≥ 99,99975	≤ 0,00025
U17	≥ 99,999995	≤ 0,000005	≥ 99,9999	≤ 0,0001

^a См. ГОСТ Р EN 1822-1–2010, п 6.5.2, и ГОСТ Р EN 1822-4–2012.

^b Локальное значение менее указанного в таблице может быть согласовано между поставщиком и покупателем.

^c Фильтры группы E (классы E10, E11 и E12) не могут и не должны испытываться на проскок (утечку) для их классификации.

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ФИЛЬТРЫ ОЧИСТКИ ВОЗДУХА. ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ

**Кадомцев Г.М.,
зам. генерального директора
АО «Фильтр»**

В настоящее время все увеличивающимся спросом на рынке чистых помещений пользуются системы фильтрации, позволяющие очистить воздух от самых мелких частиц. При этом размер частиц, которые нужно отфильтровать, постоянно уменьшается.

На фоне резкого повышения цен на энергоносители расходы на электроэнергию, потребляемую системами вентиляции и кондиционирования для пользователей чистых помещений, становятся одной из основных статей затрат. Выбор фильтров с требуемой эффективностью и наименьшим сопротивлением становится первоочередной задачей.

Новые технологии в производстве интегральных схем. Открывая новые возможности, они создают и новые проблемы. Если в прошлом главной причиной снижения выхода годных были загрязняющие частицы, то для новых поколений микросхем с исключительно малыми размерами, становится существенным воздействие газообразных веществ и нежелательных химических реакций.

С появлением коронавируса вопросы обеззараживания воздуха стали актуальны не только в медицинских учреждениях, но и в офисах и общественных помещениях с большим количеством людей (вокзалы, аэропорты и т.д.).

Переход в электроэнергетике с твердого топлива на природный газ с использованием газовых турбин и переход на реакторы ВВР в атомной энергетике также предъявляют новые требования к фильтрам очистки воздуха.

Действующий стандарт Р ЕН 1822-2010, идентичный европейскому стандарту EN1822-2009, упорядочил требования к высо-

коэффективным фильтрам переводя фильтры классов Н10, Н11, Н12 в отдельную группу Е (Е10, Е11 и Е12 соответственно). Для фильтров группы Е отсутствуют требования к локальной эффективности и, как следствие, отсутствует необходимость их сканирования. Стандартом также допускается возможность контроля выборочно, взамен необходимости 100% проверки.

Упростился и контроль ULPA фильтров. Взамен контроля интегральной и локальной эффективности по частицам 0,12 мкм появилось требование по испытаниям в точке МРРS. Для ULPA фильтров МРРS находится в пределах 0,17-0,20 мкм, т.е. стало возможно применение лазерных счетчик с нижним пределом измерения 0,2 мкм.

1. Энергоэффективность воздушных фильтров.

Снижением затрат на электроэнергию, потребляемую системами вентиляции и кондиционирования в чистых комнатах, возможно различными способами:

- снижением перепада давления на фильтрах за счет применения фильтровальных материалов с пониженным сопротивлением. Борьба за снижение сопротивления в настоящее время стала основным направлением в конкуренции фирм, производящих фильтрационные материалы;

- за счет улучшения конструкции фильтропакета с целью оптимизации аэродинамики воздушного потока. Этим путем можно добиться снижения перепада давления на фильтр до 9%;

- применение фильтрующих материалов с PTFE мембраной. Также фильтры имеют перепад давления на фильтре в 2-2,5 раза ниже;

- применение фильтровентиляционных модулей с ЕС вентиляторами. Экономия электроэнергии при этом составляет до пятидесяти процентов;

2. Фильтры для чистых помещений с контролируемыми молекулярными загрязнениями.

АМС – общее название для веществ, реагирующих с поверхностью кремниевых пластин и отдельными структурами микросхем. Это взаимодействие может привести кремниевую пластину в негодность. В большинстве случаев это газообразные вещества или пары, но иногда молекулы загрязняющих веществ проявляются в виде солей или металлических частиц.

Газообразные загрязнения в избытке присутствуют снаружи производственных помещений и создаются автомобилями, выбросами различных производств и сельским хозяйством.

С другой стороны, существуют также источники внутри чистых комнат.

АМС может явиться причиной самых различных дефектов:

- негативное влияние на резисты, чувствительные к УФ-излучению, аммиаку аминам;
- неконтролируемое легирование бором и фосфором;
- неконтролируемая коррозия из-за высокой концентрации кислот;
- дефекты фотошаблонов;
- конденсация ЛОС на оптических системах и помутнение их.

Нормы SEMI классифицируют АМС вещества по четырем типам:

- кислоты;
- основания;
- конденсирующие вещества (летучие органические соединения);

- диффузаны (легирующие вещества).

Система фильтрации в таких помещениях состоит, как правило, из 3-х ступеней:

1 ступень – предварительная очистка от механических частиц;

2 ступень – очистка от химических загрязнений сорбирующими или ионообменными фильтрами;

3 ступень – финишная очистка от самых мелких аэрозольных частиц.

Кроме того, что эти фильтры очищают воздух от самых различных загрязнений, они не должны их выделять сами. Материалы, применяемые в производстве фильтров групп H и U, могут выделять АМС. Дело в том, что применяемые в высокоэффективных фильтрах фильтрующие материалы сделаны на основе стекловолокна из алюмоборосиликатного стекла с содержанием бора 3-4%.

Применяемые полиуретановые герметики выделяют аммиак, хотя и в малых, но в недопустимых дозах.

Применение кремнийорганических герметиков также невозможно, так как они сделаны на основе силоксановых каучуков, а силоксаны входят в список вредных молекулярных загрязнений.

Для решения этой задачи необходимо применение фильтрующих материалов на основе волокон из щелочного стекла с содержанием бора менее 0,05% или из полимерных волокон в комбинации с PTFE мембраной.

Герметики до применения должны пройти испытания на выделение молекулярных загрязнений в сверхмалых концентрациях.

Так же испытания возможно проводить в современном технологическом центре, оснащённом передовой измерительной базой, позволяющей осуществлять весь спектр измерений газовой фазы воздуха.

Проверкам подлежат не только фильтры, но и все материалы, используемые при сооружении чистых помещений.

3. Равномерность воздушно-го потока после фильтра.

Равномерность воздушного потока, создаваемого фильтром, зависит от точности шага укладки фильтрующего материала при его гофрировании.

Фильтры с сепаратором из

алюминиевой фольги обеспечивают равномерность потока в пределах 10-14%. Фильтры, изготовленные по технологии mini-pleat – 30-50%.

Для ламинирования воздушного потока широко применяются ламинирующие сетки с ячейкой 0,04x 0,04 мм изготовленные из полимерного волокна толщиной 0,04 мм.

Фильтры с равномерным (ламинарным) потоком применяются, как правило, в ламинарных шкафах.

В чистых помещениях с однонаправленным потоком равномерность потока, создаваемого фильтром, полностью перекрывается неравномерностью потока, создаваемого несущими конструкциями потолка, имеющими ширину, как правило, 55 мм и более.

4. Высокоэффективные фильтры с использованием PTFE мембраны.

Воздушные фильтры с PTFE мембраной обладают определенными преимуществами, которые расширяют область их применения, несмотря на высокую цену.

К ним относятся:

- полное отсутствие бора;
- высокая химическая стойкость;
- низкое начальное сопротивление.

При производстве и использовании таких фильтров возникает целый ряд проблем:

- размер частиц наиболее проникающей способностью (MPPS) значительно ниже 0,1 мкм (0,04-0,07 мкм);
- мембрана представляет тонкий слой волокнистой структуры, который быстро забивается частицами;
- высокая стоимость;
- нетерпимость к электростатическим разрядам, которые приводят к повреждению мембраны.

Фильтры с мембраной PTFE можно успешно применять при реконструкции чистых помещений с целью повышения класса чистоты. Для этого можно просто заменить стекловолокнистые фильтры на мембранные более высокого класса.

5. Срок службы фильтров.

Фильтры высокой и сверхвысокой эффективности (классов H и U), обладая высокой эффективностью, имеют низкую пыле-

емкость, поэтому их применение требует организации 2-х или 3-х ступенчатой предварительной очистки.

Пылеемкость (количество пыли до увеличения сопротивления вдвое) составляет:

- 2 г/м² для фильтроматериала U15;

- 5 г/м² для H13;

- 11 г/м² для E11.

Пылеемкость определялась по твердым частицам размером 0,15 - 0,4 мкм.

Рекомендаций по подбору фильтров предварительной очистки множество. Правильный их подбор может обеспечить срок службы от пяти лет и более. Известны случаи, когда единичные фильтры работали 15 лет. Рекорд для ULPA фильтров составляет 26 лет непрерывной работы.

6. Фильтры с антисептическими свойствами.

В период эпидемии, связанной с распространением коронавируса, появились фильтры с двухслойным фильтрующим материалом F9+H13, причем первый слой препятствует размножению бактерий и вирусов. Состав материала не разглашается. Антисептические свойства фильтров подтверждены результатами испытаний в Институте Коха. Разработала и производит такие фильтрующие материалы фирма Vinova (Германия).

7. Фильтры для электроэнергетики.

Применение газовых турбин на ТЭС требует фильтрации воздуха в больших объемах фильтрами групп F и E.

К фильтрам газовых турбин предъявляются требования по стойкости к резким перепадам скорости воздуха при запуске, что требует новых конструктивных решений по укреплению фильтропакета.

В атомной энергетике в настоящее время возникли потребности в высокоэффективных фильтрах, работающих в интервале температур 200-300°С.

В заключение можно отметить, что производство высокоэффективных фильтров, несмотря на временные трудности, связанные с санкциями, успешно развивается, и объемы производства растут.

Опыт проектирования производств новейших лекарственных средств (генная терапия, клеточные технологии), часть IV GMP ЕС

**Якухина В. Д.,
главный технолог
ООО «Чистые технологии»
admin@invar-project.ru**

Основные особенности производства новейших лекарственных средств

Современные терапевтические методы лечения лекарственными препаратами (АТМР) включают клетки, сконструированные ткани или манипуляции с геномом пациента. Производство этих лекарственных препаратов контрастирует с традиционными процессами производства соединений, полученных синтетическим путем (т.е. низкомолекулярных), или белков или пептидов. Это новые современные биомедицинские клеточные продукты, основанные на генах, клетках или тканях, доставляемых пациентам для обеспечения терапевтического эффекта в зависимости от конкретной цели.

Нашей фирмой накоплен большой опыт проектирования и создания производств препаратов генной инженерии и в области клеточных технологий – всего, что относится к **новейшим лекарственным средствам**. Проведен также аудит (аттестация – DQ) ряда проектов, которые позволили выявить типичные ошибки при создании производств.

В докладе рассматриваются:

- понятие новейших лекарственных средств;

- содержание раздела IV правил GMP ЕС;
- отдельные требования этого раздела, отражающие специфику производства;
- типичные при проектировании производств новейших ЛС.

Термины

До сих пор не определились с терминами:

- АТМР - Advance Therapy Medicinal Products - лекарственные средства для продвинутой терапии;
- лекарственные препараты для продвинутой терапии;
- новейшие терапевтические лекарственные средства;
- лекарственные средства современной терапии;
- высокотехнологические лекарственные средства;
- лекарственные препараты для усовершенствованной терапии;
- лекарственные препараты для передовой терапии;

Определение

ЕМА дает следующее определение:

Лекарственные средства для современной терапии (АТМР) – это лекарства для использования человеком, которые основаны на генах, тканях или клетках. Они предлагают новаторские новые возможности для лечения заболеваний и травм.

Типы

АТМР можно разделить на три основных типа:

- лекарства для генной терапии;
- лекарственные средства для терапии соматическими клетками (клеточной терапии);
- тканеинженерные лекарственные средства.

Лекарства для генной терапии: они содержат **«рекомбинантные»** гены, которые вводятся в организм пациента для лечения или профилактики различных заболеваний, включая генетические нарушения, рак или хронические заболевания. Рекомбинантный ген - это участок ДНК, который создается в лаборатории.

Активное вещество для генной терапии содержит рекомбинантную нуклеиновую кислоту, которая регулирует, восстанавливает, заменяет, добавляет или удаляет генетическую последовательность у пациента.

Лекарственные средства для терапии соматическими клетками (клеточной терапии): они содержат клетки или ткани, которые подвергались манипуляциям, иногда с использованием методов генной терапии, и действуют на клеточном уровне для лечения заболеваний или травмы.

Существуют две категории продуктов для клеточной терапии:

– Аутологичные: клетки получают от пациента и возвращают тому же пациенту после манипуляций *in vitro*.

– Аллогенные: образцы получены от доноров, и окончательная клеточная терапия может быть использована для лечения многих разных пациентов.

Тканеинженерные лекарственные средства: они содержат клетки или ткани, которые были модифицированы таким образом, чтобы их можно было использовать для восстановления, регенерации или замены тканей человека;

Кроме того, некоторые АТМР могут содержать одно или более медицинских устройств в качестве неотъемлемой части лекарства, которые называются **комбинированными АТМР**. Примером этого являются клетки, встроенные в биоразлагаемую матрицу или каркас. (вакцина спутник V была разработана на основе уже существующей матрицы).

Подробные определения различных групп лекарственных средств для современной терапии приведены в **Регламенте (ЕС) № 1394/2007** и **Директиве 2001/83/ЕС** «*Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*».

В Европе создан специальный комитет **Комитет ЕМА по передовым методам лечения** (Committee for Advanced Therapies **CAT**) - это комитет Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), ответственный за оценку качества, безопасности и эффективности лекарственных средств для усовершенствованной терапии (АТМPS) и отслеживающий научные разработки в этой области.

Он был создан в соответствии

с Регламентом (ЕС) № 1394/2007 о АТМPS как многопрофильный комитет, объединяющий одних из лучших имеющихся экспертов в Европе.

В апреле 2020 года **Комитет ЕМА по передовым методам лечения** (Committee for Advanced Therapies **CAT**) рекомендовал пациентам и широкой общественности остерегаться **непроверенных методов лечения на основе клеток**.

Это последовало за появлением рекламы клеточной терапии как средства лечения серьезных заболеваний по всему Европейскому союзу в начале 2020 года.

В своем заявлении **CAT предостерегает от использования** нерегулируемых методов клеточной терапии, которые могут оказаться неэффективными и увеличить риск **серьезных побочных реакций**.

ЕМА предостерегает от использования недоказанных методов лечения на основе клеток (28/04/2020)

Поставщики медицинских услуг должны объяснять преимущества и риски клеточной терапии, которую они предоставляют пациентам, а также подтверждать, что регулирующие органы одобрили их использование.

Производство

Производство новейших ЛС обладает рядом существенных особенностей:

- быстро развивающиеся технологии, также требующие современного высокотехнологичного оборудования;
- работа с живым материалом;
- непостоянство качества исходных материалов;
- требование к стерильности, в основном парентерального применения или лечение больших поверхностей тканей (т.е. должны быть стерильными)
- невозможность применения стерилизующей (мембранной) фильтрации;
- производство ЛС индивиду-

ального применения для нужд только отдельного пациента;

- малые объемы серий или работа с единичной продукцией;
- трудности с контролем качества для единичной продукции или малых серий;
- наличие ряда разнородных операций, которые требуется выполнять на различном оборудовании;
- работа в определенных случаях с инфицированными материалами (ВИЧ, гепатиты, сифилис).

Следствиями этих факторов являются:

- необходимость в асептических технологиях по всей цепи приготовления продукта;
- трудности в применении изоляторов;
- четкое разграничение работы с опасными продуктами в условиях ограничений по площадям помещений;
- особые требования по предупреждению перекрестных загрязнений и перепутывания материалов и продукции.

Производители

- фармпредприятия;
- медицинские институты, занимающиеся разработкой новых схем лечения и новых лекарственных препаратов для нужд собственных пациентов и для сторонних организаций;
- больницы, имеющие такой потенциал.

Нормативные документы

приложение № 2 к правилам GMP EAC от 2016 г. «Требования к производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения;

Федеральный закон от 5 июля 1996 г. № 86-ФЗ (ред. от 02.07.2021 г.) «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности»;

Федеральный закон от 3.06.2016 N 180-ФЗ (ред. от 11.06.2021 г.) «О биомедицинских клеточных продуктах»;

Приказ Минздрава РФ от 8 августа 2018 г. №512н «Об утверждении Правил надлежащей практик по работе с биомедицинскими клеточными продуктами»;

Правила GMP ЕС. Часть IV
Руководство по правилам

производства (GMP) новейших терапевтических лекарственных средств

Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

Утверждено Европейской комиссией 22 ноября 2017 г.

Требования к производству новейших лекарственных

средств установлены разделом IV «Руководство по правилам производства (GMP) новейших терапевтических лекарственных средств» правил GMP ЕС.

Примеры характерных требований приведены ниже.

В докладе также рассматриваются некоторые типичные ошибки, встречающиеся в проектах этого вида продукции.

Правила GMP ЕС. Часть IV Руководство по правилам производства (GMP) новейших терапевтических лекарственных средств

Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

Утверждено Европейской комиссией 22 ноября 2017 г.

Содержание

1. Введение
- 1.1. Область применения
- 1.2. Основные принципы
2. Подход на основе анализа рисков
3. Персонал
4. Помещения
5. Оборудование
6. Документация
7. Исходные материалы и сырье
8. Посевной материал и система банков клеток
9. Производство
10. Аттестация (испытания)
11. Уполномоченное лицо и выпуск серий
12. Контроль качества
13. Работа по контрактам
14. Дефекты качества и отзывы продукции
15. Контроль окружающей среды для новейших терапевтических лекарственных средств

(ATMP), содержащих генно-модифицированные организмы (GMOs)

16. Сопоставление продукции после выпуска серий
17. Автоматизированное производство ATMP

Термины и определения

Определение
Новейшие терапевтические лекарственные средства:

- лекарственные средства для:
 - генной терапии;
 - терапии соматическими клетками;
 - продукты тканевой инженерии.

Основное содержание
Руководство повторяет, в основном, требования GMP в применении к новейшим лекарственным средствам.

К этой продукции предъявляются также все требования правил GMP, включая приложение 1 по производству стерильных лекарственных средств.

Раздел имеет большой объем – 90 стр.

Ниже для примера приведены выдержки из текста, иллюстрирующие специфику работы с данным видом продукции, что необходимо при проектировании.

Раздел 4. Помещения

4.2. Производство разной продукции в одних помещениях

4.15.

- Следует предусматривать

раздельные производственные зоны, если риск нельзя адекватно контролировать организационными и/или техническими мерами;

- При отсутствии разделения по производственным зонам следует проводить тщательную уборку и дезинфекцию с аттестованной эффективностью до начала следующего цикла производства в той же зоне (разделение во времени).

4.16. Работу с инфицированными вирусными векторами (например, онколитическими вирусами) следует проводить в раздельных зонах.

4.17. Работу с различными исходными материалами следует выполнять в раздельных зонах или с разделением во времени.

4.2.1. Разделение по зонам

4.18. Не допускается одновременное производство двух различных АТМР/серий в одной зоне. Однако для разделения операций могут использоваться закрытые и изолированные системы.

4.19 (а) Допускает применение более чем одного закрытого изолятора (или других закрытых систем) в одном помещении в одно и то же время при условии принятия необходимых мер защиты для предотвращения перекрестного загрязнения или перепутывания материалов, включая устройство раздельных вытяжек воздуха из изоляторов и регулярных проверок целостности изолятора.

4.20 При использовании двух изоляторов для работы с разными вирусными векторами в одном помещении следует предусмотреть 100%-ую вытяжку воздуха из помещения и оборудования (т. е. рециркуляция не допускается). В других случаях может применяться фильтрация

воздуха. В дополнение к этому, при одновременном производстве вирусных векторов, необходимо обеспечить обращение отходов с использованием закрытых и раздельных систем в одном направлении.

4.21 (b) Использование более чем одного бокса биобезопасности в одном помещении допускается только в случае применения эффективных технических и организационных мер для разделения операций (например, организации четких маршрутов для материалов и персонала, исключении пересечения маршрутов в использовании оборудования в одном помещении и др.). Следует обратить особое внимание на то, что использование более чем одного бокса биобезопасности создает дополнительные риски и, поэтому, следует показать, что принимаемые меры по предупреждению рисков для качества продукции и перепутываний эффективны.

4.22 (с) Допускается выполнять производственные операции в чистом помещении, в котором находятся инкубаторы, используемые для различных серий/продуктов, если из инкубатора предусмотрена отдельная вытяжка воздуха. Особое внимание следует уделить предотвращению перепутывания.

4.23 (d) Одновременное инкубирование/хранение различных серий в одном инкубаторе допускается только в этом случае их физического разделения (например, нахождение разных культур клеток в закрытых сосудах). При одновременном инкубировании/хранении разных серий, как сказано выше, производитель должен оценить возможные риски и принять необходимые меры по предотвращению перепутывания материалов.

4.24 Однако не допускается одновременное инкубирование/

хранение компетентных компонентов векторов репликации (основанных на них продуктах) с другими материалами или продуктами.

4.25 (е) Может допускаться одновременное производство невирусных векторов в отдельных ламинарных шкафах одном помещении, с учетом сниженного риска, если приняты необходимые меры по предотвращению перепутываний.

4.2.2 Разделение во времени

4.26 Целый производственный комплекс или закрытая производственная зона могут быть предназначены для производства специфической продукции циклами при условии очистки аттестованным методом (см. 10.2).

Типичные ошибки, встречающиеся в проектах производства этого вида продукции

Раздел «Технологические решения»

1. Не учитываются требования правил GMP. Проектирование ведется по нормам для больниц.

2. Проектом заложен риск загрязнений и перекрестных загрязнений.

Создаются встречные потоки входящего персонала в уличной одежде и рабочей одежде. Имеет место пересечение потоков этого персонала с потоком грязного белья и отходов с потоком чистых материалов.

3. Нарушение требований к последовательности (поточности) технологических процессов обработки оборудования, инвентаря, материалов

4. Нарушение требований по разделению патогенных и непатогенных зон.

5. Отсутствие ясных планов помещений с нанесением всей необходимой информации (классы чистоты, технологические потоки и др.).

6. Ошибки и путаница в установлении классов чистоты и обозначение классов.

7. Отсутствие защиты от риска распространения пыли, газов, аэрозолей, генетического материала.

8. Отсутствие окон в технологических коридорах.

9. Путаница в направлениях открывания дверей.

10. Отсутствие разделения потоков персонала в чистой и грязной одежде.

11. Ошибки в размещении и планировочных решениях криобанка.

12. Нарушения в требованиях хранения и обработки уборочно-го инвентаря.

Раздел «Отопление, вентиляция и кондиционирование»

1. Отсутствие принципиальных схем вентиляции и кондиционирования и i-d диаграмм, из-за

чего невозможно проверить принятые решения.

2. Отсутствие таблиц местных отсосов.

3. Неверно выбраны параметры микроклимата: либо неоправданно жесткие и дорогие, либо не учитывают особенности чистых помещений, из-за чего нарушены требования к тепловому комфорту.

4. Размещение секции пароувлажнения в воздуховоде, что создает риск роста микрофлоры и попадания ее на HEPA фильтры.

5. Система подготовки воды принята общепромышленной.

6. Воздуховоды в пределах чистых помещений выполнены из углеродистой стали с антикоррозийным покрытием.

7. Приточные и вытяжные системы для производства продукции генной инженерии размещены в одной венткамере.

8. Некомплект предфильтров в кондиционерах, неправильное их расположение.

Некомплектность кондиционеров.

9. Обслуживание одним кондиционером помещений генной

инженерии и административно-бытовых помещений.

10. Отсутствие надлежащих фильтров на вытяжках.

11. Нарушение требований по перепадам давления воздуха, в том числе патогенной и непатогенной зон.

12. Отсутствие средств поддержания постоянных перепадов давления в помещениях или ошибки в их выборе и установке.

13. Отсутствие принудительной вентиляции в складах.

14. Неправильная установка огнезадерживающих клапанов.

Конструкции чистых помещений

1. Несоответствие требованиям к конструкциям.

2. Применение в чистых помещениях керамической плитки и панелей Мультиплит и других материалов с шероховатой поверхностью

3. Недостаточная высота помещений.

4. Отсутствие окон в чистых помещениях.

Перевод приложения 1 к правилам GMP ЕС

АСИНКОМ выполнен перевод на русский язык новой редакции приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к правилам GMP Евросоюза от 22 августа 2022 г. (GMP EC Annex 1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products”).

Организациям, находящимся на информационном обслуживании в АСИНКОМ, перевод выслан в счет годового взноса.

Другим организациям перевод предоставляется за отдельную плату в электронной форме, pdf. Стоимость 3,0 тыс. руб., без НДС.

Заявки принимаются в АСИНКОМ, mail@asincom.info

СИСТЕМЫ ОЧИСТКИ ВОДЫ АКВАЛАБ ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙ И ОПЫТНЫХ ПРОИЗВОДСТВ

**МЕДИАНА
ФИЛЬТР**
научно-производственная компания

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА ОТ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДИТЕЛЯ



- Получение сверхчистой воды 18,18 МОм*см из водопроводной
- Широкий модельный ряд различного класса чистоты
- Энерго- и ресурсоэффективность
- Компактность
- Простота обслуживания и эксплуатации

- Вода очищенная
- Вода для инъекций
- Чистый пар
- Системы раздачи чистых сред и технологических газов
- Комплексный подход с очисткой сточных вод



РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ С 1997 ГОДА



105318, г. Москва, ул. Ткацкая, д.1

+7 (495) 660-07-71

info@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 ЕН 779-2014, ГОСТ Р ЕН 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 (999) 231-32-33
Екатеринбург: (343) 286-23-54
Невинномысск: (865-54) 347-54
Узбекистан: +998 90 9249604

Обзор стандарта ISO 22519: версии 2019 и 2023 годов

**Смирнов В.Б.,
заместитель технического директора
АО «НПК «Медиана фильтр»**

В апреле 2023 года была опубликована новая, вторая редакция стандарта ISO 22519-23 «Membrane-based generation of water»; настоящая статья посвящена сравнительному разбору содержания первой версии стандарта ISO 22519-19 «Purified water and water for injection pretreatment and production systems» и второй версии от апреля 2023 года, с авторским взглядом на сложившуюся ситуацию.

Первая версия стандарта от июня 2019 года вызвала широкий резонанс среди специалистов по подготовке воды фармацевтического назначения, отзывы в основном были не самые лестные. Западные специалисты окрестили его «Ненужный, ошибочный и сбивающий с толку стандарт» [1]. Лично у меня после прочтения стандарта возникло ощущение, что он написан под конкретную компанию со своим видением того, как должна быть организована система получения, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций. Авторы не смогли абстрагироваться, выйти из рутинной колеи, в результате чего родился не столько стандарт, сколько практическое техническое руководство по проектированию с готовыми рабочими схемами по опыту одной инжиниринговой компании. Однако несмотря на свою однобокость, на мой взгляд, эта версия стандарта содержит то, чего сейчас не хватает практически любым современным стандартам, о чем и свидетельствует появление стандартов с таким необычным для ISO содержанием – конкретными рекомендациями. С одной стороны, конкретика и технические подробности блокируют использование новых технологий, а стандарт как базисный элемент технического регулирования призван обеспечить соблюдение минимальных требований безопасности, при этом не ограничивая доступ современным технологиям, которые обновляются гораздо быстрее

стандартов. Однако с другой стороны, если проверенные временем технологии не фиксируются в технических стандартах, – это мешает распространению знаний в практическую сферу. Задачи технического регулирования понятны, тем не менее появление стандарта ISO 22519 в редакции 2019 года, на мой взгляд, косвенно указывает на то, что отрасль (в мировом масштабе) нуждается в таких документах с конкретным содержанием, тем более в такой ответственной области как производство лекарственных средств. Сама по себе фармацевтическая промышленность очень зарегулированная и консервативная отрасль, в которой рамочные стандарты не приживаются, т.к. они не несут практических рекомендаций, дающих 100% гарантию, что процесс пойдет так, как надо. Вспомните хотя бы сколько десятилетий ВДИ получали только дистилляционным методом, хотя уже 15 лет назад было очевидно, что это не единственный надежный метод.

Стандарт в версии 2019 года получил эпитеты «Ненужный, ошибочный и сбивающий с толку» и позже второй редакцией фактически был отменен, а не переработан, вероятно под давлением консалтинговых компаний, которые на данный момент являются носителем конкретных, а не рамочных знаний. Стандарт сформировал новую точку конфликта интересов различных организаций (FDA, EMA, BO3 и ISPE). Тем не менее в стандарте были как ценные практические указания, так и требования, ограничивающие применение общепринятых технологий. Обсудим некоторые из них (ISO 22519-19).

В разделе 4 приводятся требования:

4.2.3 Качество воды в системе водоподготовки ВО и ВДИ должно улучшаться по мере продвижения воды через систему предварительной обработки и получения.

4.2.4 Следующие параметры должны постоянно уменьшаться на каждом этапе в системе:

- общее микробное число;
- удельная электропроводность;
- ТОС.

4.2.5 Качество ВО/ВДИ должно соответствовать последнему пересмотру местной / национальной / соответствующей Фармакопеи. В таблице 1 приведены рекомендуемые параметры качества воды.

В целом идея, заложенная в этих пунктах, понятна – обеспечить микробиологический контроль над всей системой, любой ценой. Требование п.4.2.4 в части микробиологии можно выполнить только в случае, если предварительная подготовка будет санироваться горячей водой, причем довольно часто. На мой взгляд, это требование избыточно и уж точно бессмысленно для показателя удельная электропроводность (п.4.2.4). Каждая стадия очистки призвана удалять определенные примеси с определенными целями, например, для обеспечения надлежащего функционирования последующих стадий очистки. Этот пункт стандарта явно избыточен или неточно сформулирован.

Таблица №1 может быть весьма полезна, т.к. фиксирует типичные значения, которые, конечно, могут в отдельных конкретных случаях отличаться от приведенных, но тем не менее она отражает суть нормально функционирующих стадий очистки воды. Любопытно, как критики стандарта [1] описывают требования отсутствия в образцах пробы 100 мл E. Coli и других индикаторных микроорганизмов, путая знак <, утверждая, что такое обозначение говорит «меньше, либо равно», или предполагая, что методика подсчета E. Coli допускает обнаружить ½ жизнеспособной клетки.

«Из таблицы следует, что содержание E.coli и фекальных коли-

Таблица №1

#	Parameter	RO feed	After RO	PW	WFI
1	Hardness (PPM CaCO ₃)/Жесткость	≤ feed water	< 1	< 1	< 1
2	TOC (ppb)	≤ feed water	< 500	< 500 (online)	< 500 (online)
3	Endotoxin (EU/ml)/Эндотоксин (ЕЭ/мл)	NA	NA	NA	< 0,25
4	Microbial total count (cfu/ml)/ Общее микробное число (КОЕ/мл)	< 500	< 200	< 100	< 10 cfu/100 ml
5	Free Chlorine (ppm)/ Свободный хлор (мг/л)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
6	<i>Pseudomonas</i> (cfu/100 ml)/ Синегнойная палочка (КОЕ/100мл)	< 1	< 1	< 1	< 1
7	<i>E. coli</i> (cfu/100 ml)/Кишечная палочка (КОЕ/100мл)	< 1	< 1	< 1	< 1
8	Total coliforms, Fungus, (cfu/100 ml) / Общее число колиформных бактерий, грибов (КОЕ/100мл)	< 1	< 1	< 1	< 1
9	Conductivity (μS/cm)/ Электропроводность (мкСм/см)	Like feed water/Как питательная вода	< 10	< 1,3 (online)	< 1,3 (online)

Conductivity shall be measured uncompensated at 25 °C according to USP. /

В соответствии с USP удельная электропроводность должна измеряться без приведения к 25 °C (без компенсации)

формных палочек допускается до 1 КОЕ/100 мл в PW и WFI. Присутствие любых видов кишечной палочки или фекальных колиформ в питьевой воде запрещено.»

Требование стандарта, изложенное в п.4.2.7:

4.2.7 Во время производства на участках предподготовки и получения ВО/ВДИ должна контролироваться максимальная температура воды в системе. Во время производства максимальная температура самой теплой точки в системе должна быть не более 25 °C (рекомендуемое значение).

Это требование также подвергается разгромной критике, как невыполнимое. В этом есть доля правды, поскольку часто вода уже поступает в систему водоподготовки с температурой выше 25 °C. Требование п.4.2.7 скорее должно относиться к системе хранения или к случаю застоя в системе получения и предподготовки. Возникает ощущение, что авторы стандарта знают, что температура воды не должна подниматься выше 25 °C, но не знают в каких случаях это нужно контролировать, а когда при-

нять за исходные свойства системы водоподготовки (СВП).

На мой взгляд, самым слабым местом стандарта является назойливое продвижение технологии ESC (Electric scale control) – запатентованной технологии электрохимического умягчения воды, работоспособность которой лично у меня вызывает сомнение.

Чувствительным требованием является также требование п.5.5 для предварительной подготовки и участков СВП, где вода еще не классифицирована как вода фармацевтического назначения. Такое требование ведет к необоснованному удорожанию всей системы водоподготовки, без значительного улучшения качественных показателей ее работы. Привожу этот пункт полностью.

5.5. Не финальная часть трубопроводов предподготовки и получения ВО/ВДИ

5.5.1 Для сварки труб должна использоваться только стыковая сварка.

5.5.2 Стыковая сварка может быть ручной или с помощью орбитальной сварочной машины. Осмотр с помо-

щью бороскопа и пассивация не требуется.

5.5.3 Трубопроводы и фитинги должны соответствовать стандарту 3А или быть пищевого качества с фланцами или триклемпами (ТС).

5.5.4 Внутренняя поверхность труб может быть отполирована или иметь стандартную заводскую обработку.

5.5.5. Установленные клапаны могут быть следующих типов: шаровые, угловые, мембранные, игольчатые и баттерфляй.

5.5.6 Резьбовые соединения не должны использоваться.

Любопытно обратить внимание на требования п.4.2.8 и п.9.3.1.

4.2.8 Все части системы предварительной обработки и получения ВО/ВДИ дезинфицируются горячей водой, начиная от входного клапана исходной воды и заканчивая запорным клапаном для ВО/ВДИ. Во время санитарной обработки нужно контролировать температуру воды в системе. Во время санации все точки системы должны находиться при температуре не менее 80 °C (рекомендуемое значение).

9.3.1. Санитарная обработка горячей водой должна быть методом поддержания систем в чистоте от микробного загрязнения.

Эти требования фактически устраняют какие-либо другие методы микробиологического контроля, даже для систем воды очищенной, что является, как минимум, странным требованием.

В стандарте еще масса спорных в своей жесткой постановке требований, но нужно отметить, что выполнение этих требований приведет к построению довольно надежной и хорошо работающей СВП, с реверансом в сторону некоторых производителей, и с избыточными, часто не конкурентными техническими решениями. Это скорее не стандарт, а методические рекомендации с хорошим содержанием, отдельные пункты которых могут быть взяты на вооружение.

Резкий тон замечаний [1] к указанному стандарту в целом поражает своей безапелляционностью:

Соблюдение этого стандарта не приведет к повышению безопасности пациентов, но приведет к ограничению конструкций, сокращению конкурентных торгов и увеличению общей стоимости производства воды для фармацевтических целей (эта часть вполне логична – С.В.). Это будет особенно верно для лекарственных форм, для производства которых требуется большое количество воды (например, биотехнологические, жидкие и полутвердые формы). По мере увеличения производственных затрат на единицу продукции население столкнется с увеличением расходов на необходимые фармацевтические препараты (градус накаляется, а безосновательность растет – С.В.).

Если власти будут проверять заводы на предмет строгого соответствия стандарту ISO 22519-19, подавляющее большинство из них потерпит неудачу, а в случае закрытия возникнет массовая нехватка лекарств на все препараты, производимые во всем мире (а тут уже рисуется апокалипсис всей мировой фармы из-за этого стандарта – С.В.).

В этих замечаниях явно прослеживается нервозность, граничащая с нетерпимостью в отношении многих технических решений, высеченных стандартом. Кроме того, все требования в статье [1] трактуются в негативном ключе, что также обращает на себя внимание. На мой взгляд,

стандарт продемонстрировал многие конкретные, готовые к применению технические решения, за которые консалтинг обычно взимает плату. Я думаю, что единственным критическим недостатком стандарта является то, что технические решения приведены не в виде одной из технических возможностей, примеров, а в директивном виде, что и позволило сформировать критическое отношение к стандарту со стороны профессионального сообщества.

Следующие пункты стандарта, на мой взгляд, несут больше пользы, чем являются недостатками:

Таблица 1, приведённая выше, дает представление о нормальных диапазонах работы отдельных частей СВП.

П.4.2.8 формулирует одну из стратегий микробиологического контроля всей СВП, не обязательно единственную, но вполне рабочую:

4.2.8 Все части системы предварительной обработки и получения ВО/ВДИ дезинфицируются горячей водой, начиная от входного клапана исходной воды и заканчивая запорным клапаном для ВО/ВДИ (на емкости хранения ВО/ВДИ или на линии потребления, если вода подается напрямую – С.В.). Во время санитарной обработки нужно контролировать температуру воды в системе. Во время санации все точки системы должны находиться при температуре не менее 80 °С (рекомендуемое значение).

Таблица пункта 5.2 содержит много полезных сведений для выбора технологии для СВП см оригинальный стандарт.

В п.5.6.11 указано значение уклона, обычно вызывающее множество споров у проектировщиков:

5.6.11 Дренажные уклоны должны применяться следующим образом:

- там, где это возможно, должны быть спроектированы минимальные дренажные уклоны 1% и;

- направление уклона должно быть к нижней точке трубопровода, которая должна быть дренируемой.

В п.9.1.1 указан один из подходов к обеспечению микробиологического контроля СВП:

9.1.1 Система предварительной обработки и получения ВО/ВДИ должна работать / циркулировать постоянно 24/7, без остановки насоса или потока.

В приложениях к стандарту

справочно приведены схемы возможной организации системы водоподготовки.

В итоге стандарт представляет собой скорее справочное пособие по проектированию и изготовлению систем водоподготовки ВО и ВДИ, с авторским подходом. Стандарт, на мой взгляд, нуждался в доработке не столько концептуальной, сколько уточняющей требования к отдельным пунктам. Например, если заказчик посчитал, что его СВП в части предварительной подготовки должна быть выполнена из нержавеющей стали, то ISO 22519-19 явился бы прекрасным пособием для воплощения такого проекта.

Тем не менее, под влиянием авторитетной фармацевтической общности стандарт был переработан в ISO 22519-23 [2], а если ознакомиться с его содержанием, станет ясно, что он был отменен и был разработан совершенно другой стандарт. Изменилось даже название – ISO 22519-23 «Производство воды для инъекций мембранным методом». Если первая редакция включала 14 разделов и 4 приложения на 35 страницах, то вторая – уже 14 разделов без приложений на 9 страницах. Исключая введение, нормативные ссылки, термины и определения, оставшиеся 11 разделов размещены на 6 страницах.

Стандарт ISO 22519-23 стал рабочим стандартом. Рассмотрим отдельные его разделы.

В разделе 4 идентифицированы границы системы получения ВДИ, отдельно отмечено:

б) Система водоподготовки, предназначенная для доведения исходной воды до стандартов питьевой воды, не является частью системы генерации ВДИ.

е) "Промышленные" системы очистки, расположенные до системы производства ВДИ, в том числе подача в другие инженерные сети предприятия, например, паровые котлы, использование питьевой воды для подачи в градирни, не включаются в систему производства ВДИ.

Довольно очевидные утверждения.

В разделе 6.4 приведены примеры возможных решений технологических этапов в системах производства ВДИ:

а) Санитарная обработка: введение свободного хлора или диоксида хлора.

б) Начальная фильтрация: MMF (осадочный напорный фильтр),

картриджный глубинный фильтр, UF (ультрафильтрация), сетчатый фильтр, дисковый фильтр.

с) Защита мембран от отложения: умягчитель, электролитическое умягчение воды, антискалант.

д) Стадия удаления загрязнений: активированный уголь, UV, бисульфит натрия (SBS) или метабисульфит натрия (SMBS).

д) Стадия производства: одноступенчатый RO, двухдвухступенчатый RO.

ф) Удаление CO₂: введение щелочи (выше финального прохода RO по потоку) или мембранная дегазация (выше заключительной стадии по потоку).

г) Заключительная стадия для дальнейшего снижения электропроводности продукта и/или других загрязнений (при необходимости): CEDI/EDI и/или UF.

Очень поверхностно, хаотично перечислены технологии водоподготовки.

В разделе 6.5 приведено требование:

а) Должны быть реализованы минимум два мембранных барьера для удаления микроорганизмов и эндотоксинов в соответствии с перечисленными вариантами или в сочетании с дополнительными этапами процесса:

- RO-RO;

- RO-UF (финишная обработка UF со снижением log-фактора эндотоксина или минимальным MWCO);

- другие валидируемые мембранные системы.

В разделе 6.6 «Контрольно-измерительные приборы» приведены следующие пункты:

Минимальное оснащение приборами должно включать в себя:

а) приборы для измерения электропроводности после всех этапов RO и CEDI/EDI;

б) приборы для измерения электропроводности конечного продукта;

с) точки отбора проб ТОС или приборы для измерения ТОС в режиме онлайн для мониторинга конечного продукта.

Такие требования к минимальному оснащению отбрасывают СВП далеко в прошлое, но при этом «модный» ТОС требуется измерять, хотя для европейской фармакопеи это требование и так обязательное и не требует уточнения стандартом.

В разделе 7 «Санация» приведены следующие пункты:

а) Санитарная обработка должна

соответствовать стратегии контроля загрязнений.

б) Санитарная обработка должна быть возможна во всей системе, от предварительной обработки до генерации.

с) Принципы и подходы к санитарной обработке могут отличаться в блоках предварительной и окончательной обработки.

д) Для финального мембранного барьера необходима горячая вода или другой проверенный метод санации.

д) Температура горячей воды или концентрация дезинфицирующего средства, время и цикл должны показывать свою эффективность в контроле роста микробиологии.

ф) Если используется ACF (угольный фильтр), он должен подвергаться термической санитарной обработке.

Почему только угольный фильтр из всей системы предподготовки обязали подвергнуть термической санации понятно, но в таком конспективном изложении требование выглядит выбивающимся из концепции стандарта.

Полезное уточнение приведено в п.10:

2) гигиенические пробоотборные клапаны и соединительные устройства должны использоваться ниже по потоку от финальной ступени RO.

В разделе 8 «Конструкция системы» указаны всего два конкретных материала, остальное нужно додумывать:

с) Компоненты системы предварительной обработки и генерации должны быть изготовлены из:

- SS304/SS316 ("L" - с низким содержанием углерода, если компоненты свариваются);

- поливинилиденфторид (PVDF) или других устойчивых к коррозии и предполагаемому методу санитарной обработки (например, горячей водой) материалов, не выщелачивающихся и не образующих отделяющиеся частицы.

На этом все. В остальных пунктах приведены очевидные высказывания, для примера приведем выдержку из раздела 7.2:

7.2 Типы санитарной обработки

Типы санитарной обработки:

а) горячая вода (предпочтительно);

б) химическая обработка;

с) другие эквивалентные процессы.

Лично у меня после изучения текста стандарта создалось впечатление, что вторая редакция стандарта выполнена с целью вымарать все конкретное и полезное, хоть и спорное, что было в первой версии, причем как крошки от прошлого стандарта остались пункты 7f, 6.5a (процитированы выше) с конкретными требованиями, к тому же эти пункты выглядят забытыми в новом стандарте. В такой редакции я бы присоединился к критикам первой версии стандарта ISO 22519-19 и назвал бы стандарт ISO 22519-23 «Membrane-based generation of water» ненужным, ошибочным и сбивающим с толку.

Ознакомившись со второй версией стандарта ISO 22519 к моменту, когда уже была закончена работа над проектом национального стандарта РФ ГОСТ Р «Получение, хранение и распределение воды фармацевтического назначения. Вода очищенная и вода для инъекций» нам показалось уместным сопоставить их содержание. В проекте ГОСТа коллективу авторов удалось абстрагироваться от приземленного практического опыта и заглянуть на пару шагов в будущее, сформулировать инновации, привнести в стандарт оригинальный подход к проектированию систем водоподготовки, который только надлежит внедрить в практику. Надеюсь, что судьба нашего национального стандарта будет более удачной, чем стандарта ISO 22519, с которым в некоторых принципиальных моментах есть сходство. Например, в обоих стандартах указаны границы систем получения (п.4.b [2]), хранения и распределения, однако авторы ISO 22519 не идут дальше, останавливаясь на этом ключевом шаге, погрязая в продвижении подходов их работодателя. В нашем стандарте, как мне кажется, нам удалось освободиться от влияния нашего коммерческого опыта, и наибольшую критику мы получали именно от коммерческих служб из-за отсутствия учета их интересов, в то время как технари понимающе отнеслись к формулированию новых подходов.

[1] <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/iso-an-unnecessary-faulty-and-confusing-standard-0001>

[2] ISO 22519-19 «Purified water and water for injection pretreatment and production systems»

[3] ISO 22519-23 «Membrane-based generation of water»

Контроль вирусов в чистых помещениях. Обзор средств дезинфекции

Control of viruses within cleanrooms: A review of disinfectant agents

Тим Сандл
Tim Sandle

Реакция «Технологии чистоты» благодарит автора статьи д-ра Т. Сандла и редактора журнала "Clean Air and Containment Review" Дж. Найджера (Великобритания), в котором она опубликована, за любезное разрешение на перевод и публикацию статьи.

Аннотация

В статье приведены риски загрязнения вирусами в производстве биофармацевтической продукции в чистых помещениях. Дано описание различных видов вирусов, включая простые вирусы (non-enveloped viruses), которые являются более устойчивыми к дезинфицирующим средствам. Следует учитывать, что многие обычно используемые дезсредства пригодны только для борьбы с бактериями и грибами.

Введение

Вирусы представляют риск в производстве многих биологических продуктов, и контроль вирусов является в этих производствах важен. Вирусы требуют особого внимания, поскольку, как правило, их обнаруживать труднее, чем другие микробные загрязнения. К биофармацевтическим продуктам, подверженным риску, относятся:

- Продукты, получаемые *in vitro* из культур клеточных линий животных или человека;
- Продукты, получаемые *in vivo* из культур клеточных линий;
- Продукты, получаемые из органов или тканей человека;
- Продукты, получаемые из крови или других жидких сред человека.

Вирусы могут загрязнять сырые материалы, процессы культивирования клеток, биореакто-

ры и последующие процессы. По этим причинам фармацевтические организации должны обеспечивать вирусную безопасность и вводить очистку о вирусов в производственные процессы.

Дезинфекция является дополнительным средством к вирусологическому контролю, на который обращено широкое внимание и которое направлено на обеспечение чистоты культур клеток и развитие методов удаления или инактивации вирусов в нерасфасованной фармацевтической продукции (обработка теплом, регулирование pH, использование детергентов-растворителей или наноперфорация). Применение биоцидных средств для контролируемых сред производств биофармацевтической продукции является важной частью контроля загрязнений, особенно в отношении случайных (побочных) и эндогенных вирусных загрязнений при очистке продукта.

Многие виды вирусов представляют риск загрязнений фармацевтической продукции при производстве. Большинство из них находится на поверхностях чистых помещений. Вирусы не могут размножаться вне клетки-хозяина. Однако они могут выживать на поверхностях как вирусные частицы (вирионы) [1]. В большинстве случаев литература про производству фармацевтической продукции посвящена дезсредствам против загрязнений

бактериями и грибами. В данной статье рассмотрены выбор эффективных дезсредств против вирусов

Загрязнения и нормативные требования

Вирусная безопасность необходима как для сохранения заданных свойств продукта (таких как поддержание клеточных линий) или защиты пациента от опасности. Полная вирусная безопасность, определяемая как абсолютное отсутствие экстрагенных вирусных агентов трудно достижима и возможны аргументы, что это неразрешимая задача для ряда вирусов. Несмотря на это, на производителей возлагается ответственность исключить присутствие в лекарственном средстве ряда патогенных вирусов и любой остаточной патогенности.

Наибольшими рисками в процессе производства являются:

- Загрязнения исходных материалов и вспомогательных веществ, включая добавки, полученные от животных, таких как бычий сывороточный альбумин,
- Причиной многих случаев вирусного загрязнения является использование плохо охарактеризованных материалов;
- Загрязнение клеточных линий;
- Загрязнения реагентов для очистки и образования клеток;

- Присутствие загрязнений, приводящих к стабильности вирусов в процессе;
- Недостатки в контроле в зоне безопасности для работы с вирусами;
- Случайные загрязнения в производственной системе;
- Неполная инаktivация живых вирусов, используемых в фармацевтическом производстве;
- Инфекции донора для получения плазмы человека.

Риски могут повышаться в случае:

- Изменений критических параметров процесса, которые влияют на безопасность;
- Система обнаружения вирусов не обнаруживает их, - К недостаткам имеющихся молекулярных методов относятся ограниченная чувствительность анализа (особенно при малых объемах проб); ограничения методов обнаружения и отсутствие доступных линий клеток для обнаружения вариаций вирусов;
- Ошибки в данных, например, при экстраполяции данных об инаktivации вирусов;
- Плохая эксплуатация чистых помещений, включая фильтрацию воздуха и недостаточную очистку и дезинфекцию;
- Появление новых факторов вирусного риска.

Первичным нормативным документом по вирусной безопасности является руководство ICH 5A «Оценка вирусной безопасности биотехнологической продукции, получаемой и линий клеток человека или животных» [2]. Увеличилась также активность надзорных органов случайных вирусов в процессе производства.

Различные типы вирусов и их чувствительность к дезсредствам

В состав вирусов входят ДНК (таких как вирус герпеса) или

РНК (таких как вирус гепатита), заключенных в белковую оболочку. Вирусы могут находиться в белковой оболочке (капсид), оболочке из карбогидратов и липидов или не иметь оболочки. Примером вируса в оболочке является вирус герпеса. Вирусы в оболочке могут быть подразделены в зависимости от пропорции липофильных частиц. Примером низкого содержания липида является вакцина, а высокого – флавивирсы (flaviviruses). Из вирусов в оболочке обычно более чувствительны к дезсредствам вирусы больших размеров [3]. Примером вируса без оболочки является парвовирус (parvovirus). Это разделение играет важную роль, поскольку инаktivация вирусов без оболочки обычно наиболее трудна. Причина заключается в том, что дезсредство легче действует на оболочку, разрушая липиды, которые образуют структуру оболочки. Липидная оболочка является механизмом, за счет которого вирусы инфицируют клетку-хозяина. Поэтому химические средства, которые воздействуют на оболочку, снижают инфекционную опасность вируса. И наоборот, вирусы без оболочки покрыты белком и для их инаktivация с помощью дезсредства требует проникания сквозь это покрытие и денатурации вирусного капсида или репликативного белка [4]. Поэтому наиболее чувствительными к дезсредствам являются малые вирусы без оболочки.

Чистые помещения и борьба с вирусами

В чистых помещениях средствами борьбы с вирусами являются системы вентиляции и кондиционирования, очистка и дезинфекция с разделением и контролем персонала. Работа должна быть организована в «безопасных от вируса зонах» с выделенными зонами, выполнением требований к персоналу и одежде, особенно на тех стадиях производства, после инаktivации или удаления вирусов. С учетом этого наблю-

дается тенденция в применении закрытых процессов.

Степень риска распространения вирусов по воздуху зависит от того, попадают ли вирусы в защищаемую зону и являются частью вирусного генетического материала и вирусные частицы (вирионы) содержатся в воздухе чистых помещений. По аналогии с микробными загрязнениями, первым средством создания чистоты является прохождение воздуха через HEPA фильтры. Стандартные HEPA фильтры для чистых помещений сертифицируются только по частицам с размерами $\geq 0,3$ мкм для данной эффективности. Но HEPA фильтры также удерживают частицы с меньшими размерами. Для подтверждения этого некоторые производители фильтров проводят испытания по удержанию вирусов (хотя разные типы вирусов и разные вирусные нагрузки использовались при отсутствии какой-либо стандартизации). Причиной того, что HEPA фильтры могут удерживать меньшие частицы (и наиболее вероятно большое число вирусных частиц) является механизм улавливания частиц фильтров – диффузия. Это было показано в исследовании, когда частицы серебра с размерами 5 нм (контрольные частицы с размерами, меньшими большинства вирусов), удерживались с эффективностью 99,99% HEPA фильтрами для чистых помещений. Это было показано с использованием счетчика ультрамалых ядер конденсации. Эффективность HEPA фильтров может быть усилена за счет применения ионизации или ультрафиолетового излучения.

Другим способом борьбы является дезинфекция.

Дезинфицирующие средства для борьбы с вирусами

В применении к чистым помещениям термин «дезинфицирующее средство» чаще используется для снижения популяции микроорганизмов на неодушевленных предметах, таких как

Таблица 1. Эффективность дезинфицирующих средств в отношении вирусов в оболочке и без оболочки

Дезинфицирующее средство	Вирус в оболочке	Вирус без оболочки
Щелочи	+	±
Кислоты	+	±
Надуксусная кислота	+	+
Перекись водорода	+	±
Формальдегид	+	+
Глиоксаль	+	±
Глутаровый альдегид	+	+
Фенольные соединения	±	-
Соединения четвертичного аммония	+	-
Амфотерные агенты	+	-
Этанол	+	±
Изопропиловый спирт	+	-
Бутанол	+	-
Йод и соединения йода	+	±
Хлор и соединения хлора, такие как диоксид хлора (концентрации 5000 ppm или выше обычно классифицируется как вирулицидная)	+	+
Другие окислители (соединения, содержащие кислород)	+	+

Условные обозначения:

- + Эффективно инактивирует вирусы
- Неэффективно инактивирует вирусы
- ± Переменный эффект

поверхности чистых помещений и оборудования. Эти средства обычно выбираются и оцениваются по их способности убивать или подавлять рост вегетативных бактерий и грибов (существует специальный класс средств против спор бактерий и грибов). Возможно, что выбранное дезсредство для чистых помещений может действовать на специфические вирусы. В этом плане вирулицидные (*viricidal*) дезсредства отличаются от «противовирусных» (*antiviral*) средств, которые подавляют репликацию вирусов в клетке-хозяине [5]. Под приемлемой вирулицидной дезинфекцией обычно снижение титра вируса более, чем на 99,99 % в условиях эксперимента. Как

правило, используются непатогенные бактериофаги или другие модели вируса, такие как аденовирус или мышинный норовирус (*murine norovirus*). Разработка эффективных эстов – не простая задача. Нужны специальные лаборатории для подготовки тест-суспензий (путем инфицирования монослоев клеточных линий) и оценки контрольных данных для титрования снижения с использованием методов конечного разведения.

Для оценки того, какое дезсредство эффективно для инактивации вирусов в чистых помещениях, важно понимать различия в вирусных структурах, взаимодействиях поверхностей и видами химических дезсредств.

Структура вирусов и виды дезсредств

Вирусы в оболочке легче инактивировать с помощью химических дезсредств по сравнению с вирусами без оболочки («голыми») вирусами. Это относится к нескольким классам средств с дезинфицирующими свойствами по таблице 1 [6-9], которая получена из различных источников с учетом рекомендаций производителей и уровней активности, где это применимо (таким как свободный хлор).

К инактивации относятся действия, которые разрушают или изменяют структуру их поверхности, предотвращая инфицирование потенциальных клеток-хозяев. «Переменный эффект» означает противоречивые данные лабораторных исследований и в отношении таких факторов как возраст поверхности. В каждом случае поверхность рассматривается как «чистая».

Согласно таблице наиболее эффективными средствами против вирусов без оболочки являются сильные окислители [10]. Из этих средств, согласно исследованиям, наиболее эффективными являются надуксусная кислота и диоксид хлора (например, для достижения эквивалентности хлору по вирулицидному эффекту требуется относительно высокая концентрация перекиси водорода; и надуксусная кислота является более эффективным окислителем). Эти средства не свободны от изменчивости, поскольку дезсредства на основе хлора теряют эффективность при увеличении pH, а на двуокиси значительно большее воздействие оказывает наличие загрязнений на поверхности (для оптимальной дезинфекции нужна высокая чистота поверхностей).

Для обеспечения гигиены персонала спирты, используемые для мытья рук, не очень эффективны против вирусов без оболочки, таких как норовирусы, из-за их липидной природы [11]. Метанол проявляет

некоторую эффективность против вирусов без оболочки, не имеющим липофильной природы, но он не используется из-за токсичности для человека. Бутанол проявляет некоторую эффективность по отношению к вирусам без оболочки со слабо выраженной липофильной природой. Однако бутанол не пригоден как дезсредство из-за его запаха [12]. В силу этого для чистых помещений остается выбирать этиловый спирт, н-пропанол или изопропанол, но ни одного из этих средств не дает полного решения задачи. Интересно, что одним из распространенных дезсредств для чистых помещений являются четвертичные соединения аммония, которые имеют низкие вирулицидные свойства.

Факторы, влияющие на выживание вирусов на поверхностях

Выживаемость вирусов на поверхностях изменчива. В зависимости вида поверхности и окружающих условий вирусы могут выживать от 5 мин до 28 дней [13].

Рассматривая эффективность дезинфицирующих средств против вирусов, можно отметить, что инаktivация вирусов, которые становятся сухими на поверхностях, являются, в общем, более сложной задачей, чем вирусов, подвешенных на поверхностях (например, в каплях) или в воздухе или в жидкостях (за исключением вирусов, связанных с человеком или находящихся внутри слизистых мембран). Инаktivация вирусов, высушенных на загрязненных поверхностях более сложна, поскольку многие виды загрязнений приводят к слипанию, защищая вирусы (предотвращая проникание дезсредств или взаимодействие с ними, что снижает действие активного вещества) и стабилизирует вирус [14; 15]. Это еще одна причина, почему перед дезинфекцией необходима очистка

[16]. Первичной задачей очистки с мощными средствами является удаление или растворение загрязнений, но очистка также способствует увлажнению сухого вещества, включая вирусные частицы, и усиливает действие дезинфекции [17].

Важную роль также играет метод обработки. По аналогии с дезинфекцией в отношении бактерий, предпочтительной является дезинфекция поверхности по схеме «спрей-вытирание-спрей» (или применение увлажненных салфеток), следуя обычной практике для чистых помещений «одна сторона, одно направление, использование один раз», по сравнению с простым нанесением дезсредства спреем [18]. Физическое действие способствует отделению от поверхности и более равномерному распределению дезсредства, обеспечивая контакт с вирусом.

Факторы, влияющие на эффективность дезинфицирующего средства

К основным факторам, определяющим эффективность дезсредств против вирусов, относятся время контакта, концентрация дезинфицирующего средства и тип вируса [19]. Все это сводится воедино законом ЧикаУатсона (Chick-Watson Law) [20]:

$$\text{Log}_{10} \frac{N}{N_0} = -kCT$$

где

N_0 - исходная популяция микроорганизмов,

N - конечная популяция микроорганизмов,

C - концентрация дезсредства,

T - время контакта,

k - постоянная скорости инаktivации (специфичная для микроорганизма).

Согласно этому закону при снижении концентрации дезсредства требуется увеличение

времени контакта и наоборот. На закон влияют несколько внешних факторов, таких как температура (если скорость реакции может уменьшаться при снижении температуры) и влажность. На эффективность дезинфекции также влияет величина pH.

Альтернативы для дезинфекции поверхностей

Альтернативным подходом к дезинфекции поверхностей является нанесение на поверхность серебра (или соли серебра, такой как дигидроцитрат серебра). Поскольку для инаktivации вируса требуется более длительное время (от 30 до 60 мин для достижения показателя снижения 10⁻⁴ в контрольных титрах), вирулицидный эффект требует длительной обработки, в отличие от периодического и кратковременного использования жидких дезинфицирующих средств [21]. Возможен вариант с применением наночастиц серебра, хотя их токсичность для человека и животных требует изучения. Теоретически наночастицы серебра обладают некоторыми идеальными свойствами для включения в перечень материалов для поверхностей благодаря их полидисперсности. Другой альтернативой, находящейся скорее на стадии эксперимента, являются поверхности, содержащие фотоактивные металлические нанокристаллы, которые требуют воздействия видимого света для инаktivации вирусов. Это может скорее найти применение в клинических установках, чем в обычных чистых помещениях.

Заключение

Вирусные загрязнения представляют потенциальную опасность, свойственную всем биологическим материалам, получаемым от животного и человека. Из этого следует необходимость обеспечения биологической безопасности. ВО время работы может происходить за-

грязнение производственных систем, процессы удаления вирусов представляют сложность и требуют регулярной оценки. Далее, с выделением безопасных лт вирусов зон, сложность возрастает и необходимо учитывать три фактора, относящихся к чистым помещениям: одежда персонала, HEPA фильтры и дезинфекция. Эти меры защиты поддерживаются контролем материалов и разделением.

Статья посвящена дезинфекции и выбору дезинфицирующих средств для чистых помещений для обеспечения процесса и была подготовлена, поскольку вирулицидным свойствам обычных дезсредств уделяется меньше внимания, чем противобактериальным, несмотря на то, что многие дезсредства обладают слабым действием против вирусов. В данном обзоре показано, что нужен тщательный отбор дезсредств, где требуется инактивация вирусов, не только ввиду относительно сопротивляемости некоторых вирусов (особенно малых вирусов, не имеющих оболочки) ко многим дезсредствам. Есть несколько факторов, которые влияют на эффективность дезсредств при неидеальных условиях, таких как наличие клеточного дебриса микроорганизмов и животных, различных видов загрязнений (таких как остатки белков), и капелек, попавших на поверхность из воздуха.

Выбор дезсредств следует выполнять в составе более широкой задачи оценки рисков для качества, в сочетании с другими методами контроля, удаления и инактивации вирусов.

Библиография

1. Yeargin, T., Buckley, D., Fraser, A., Jiang, X. The survival and inactivation of enteric viruses on soft surfaces: a systematic review of the literature, *Am. J. Infect. Control* 2016, 44:1365
2. ICH 5A: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human and Animal Origin. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Geneva, Switzerland. October 1997.
3. McDonnell, G. *Antisepsis, Disinfection, and Sterilization: Types, Action, and Resistance*, American Society for Microbiology Press, Washington, DC, 2007, 45: 1251
4. Nuanalsuwan, S., Cliver, D. Capsid Functions of Inactivated Human Picornaviruses and Feline Calicivirus, *Appl. Environ. Microbiol.* 2003, 68: 350
5. Inglesby, A. *Expert Rev. Anti-infect Ther.* 2019, 17, 467
6. Bond, W., Favero, M., Peterson N. and Ebert J. Inactivation of hepatitis B virus by intermediate-to-high level disinfectant chemicals. *J. Am. Med. Assoc.* 1983, 18:535-538
7. Mbithi, J., Springthorpe, V., Sattar, S. Chemical disinfection of hepatitis A virus on environmental surfaces, *Applied and Environmental Microbiology*, 56 (11): 3601-3604
8. Chen, L., Lee, W., Ma, Y. et al. The efficacy of different sanitizers against MS2 bacteriophage introduced onto plastic or stainless steel surfaces, *Current Research in Food Science*, 2022, 5: 175-181
9. Tagaino, R., Washio, J., Otani, H. et al. Bifacial biological effects of ethanol: acetaldehyde production by oral *Streptococcus* species and the antibacterial effects of ethanol against these bacteria, *Journal of Oral Microbiology*, 2021, 13: 1
10. Mulder, R., Sher, M. Comparison of Aerosolized Hydrogen Peroxide Fogging with a Conventional Disinfection Product for a Dental Surgery, *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2020, 21 (12): 1307-1311
11. Hans, M., Lugani, Y., Chandel, A. et al. Production of first- and second-generation ethanol for use in alcohol-based hand sanitizers and disinfectants in India, *Biomass Conversion and Biorefinary*, 2021, 10.1007/s13399-021-01553-2
12. Yang, M., Yang, H., Shin, G. Determination of Methanol in Commercialized Alcohol-based Hand Sanitizing and Other Similar Products using Headspace GC-MS, *Current Analytical Chemistry*, 2022, 18 (7): 774-780
13. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. Broad-spectrum antiviral agents: a crucial pandemic tool, Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents *J. Hosp. Infect.* 2020, 104, 236
14. Springthorpe, V., Sattar, S. Chemical disinfection of virus-contaminated surfaces *Crit Environ. Control* 1990, 20:169
15. Terpstra, F., van den Blink, A., Bos, L. Resistance of surface-dried virus to common disinfection procedures, *Journal of Hospital Infection*, 2007, 66, 4: 332-338
16. Santhakumar, K., Viswanath, V. Novel Methods for efficacy Testing of Disinfectants – Part 1, *Tenside Surfactants Detergents*, 2018, 56, 1: 14-24
17. Suman, R., Javaid, M., Haleem, A. Sustainability of Coronavirus on different surfaces, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2020, 10.1016/j.jceh.2020.04.020
18. Song, X., Vossebein, L., Zille, A. Efficacy of disinfectant impregnated wipes used for surface disinfection in hospitals: a review, *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2019, 81 (1): 10.1186/s113756-019-0595-2
19. McDonnell, G., Russel, A. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance *Clin. Microbiol. Rev.* 1999, 12, 147
20. H., An investigation of the laws of disinfection *J. Hyg.* 1908, 8, 92
21. Buckley, D., Gharmasena, M., Fraser, A. et al. Efficacy of silver dihydrogen citrate and steam vapor against a human norovirus surrogate, feline calicivirus, in suspension, on glass, and on carpet *Appl. Environ. Microbiol.* 2018, 84, e00233



Tim Sandle, PhD, CBiol, RSB, FIScT работает главным микробиологом в Лаборатории биопродуктов Соединенного Королевства. Преполагает по совместительству в Университете Манчестера и UCL. Является членом Фармакопейного комитета, издателем GMP Review и ведет блог: Pharmaceutical Microbiology: <http://www.pharmamicroresources.com>

**ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ
ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ
ТК 184 «Обеспечение
промышленной чистоты»**

127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д.
10, стр. 1, офис 507
(495) 777-72-31 mail@asincom.info

10.05.2023 № ТК 184/8

Об отмене ГОСТ Р 70064

Руководителю
Федерального агентства по техническому
регулированию и метрологии
Шалаеву А. П.

123112, город Москва, Пресненская набережная, дом 10, строение 2

Уважаемый Антон Павлович!

В наш адрес поступают обращения отечественных производителей фильтров в связи с введением ГОСТ Р 70064.1-2022 (ИСО 16890-1:2016) «Фильтры очистки воздуха общего назначения. Часть 1. Технические характеристики, требования и система классификации, основанная на эффективности улавливания взвешенных частиц (ePM)» и связанных с ним частей 2; 3 и 4 того же стандарта (приказ Росстандарта от 12 сентября 2022 г. № 917-ст.).

Указанные стандарты:

- дублируют действующий ГОСТ Р ЕН 779-2014 «Фильтры очистки воздуха общего назначения. Определение технических характеристик», но не заменяют его;
- устанавливают классификацию фильтров по массовой концентрации частиц в воздухе; это сразу делает их непригодными для использования в чистых помещениях, где классификация ведется по счетной концентрации частиц (том числе для префильтров);
- устанавливают требования к качеству и безопасности ниже достигнутого уровня (ГОСТ Р ЕН 779-2014);
- резко усложняют методы испытаний фильтров, без положительного эффекта;
- требуют полной замены контрольно-испытательных стендов с их существенным удорожанием.

Довожу до Вашего сведения, что в Российской Федерации созданы промышленные предприятия, которые выпускают современные фильтры очистки воздуха как общего, так и специального назначения. Задача импортозамещения в этой области решена полностью, во многом благодаря профессиональной работе в области стандартизации.

Предприятия оснащены технологическим оборудованием и контрольно-испытательными стендами, что потребовало существенных инвестиций.

Введение ГОСТ Р 70064 означает, что предприятия должны проводить испытания одних и тех же фильтров по разным и несовместимым методам (ГОСТ Р ЕН 779 и ГОСТы Р 70064), на разном оборудовании, указывать разные классы одних и тех же фильтров в документации и др.

Это абсурд.

При подготовке к утверждению ГОСТ Р 70064.1 и др. были сделаны два процедурных нарушения:

- указано, что ТК 184 согласовал их, что не соответствует действительности (имеют место признаки подлога);
- ТК 184 неоднократно обращался в ТК 061 «Вентиляция и кондиционирование» с обоснованием недопустимости утверждения этих стандартов (к председателю ТК 061 Соломаховой Т. С., tssolom@mail.ru, ответственному секретарю ТК 061 Киселеву А. Н., kiselew@yandex.ru), и в Росстандарт (Ломоносову М. В., MLomonosov@rst.gov.ru).

Мы указывали, что эти проекты должны были быть переданы в ТК 184, поскольку за ним закреплены следующие объекты стандартизации:

- 28.25.14.110 - Оборудование и установки для фильтрования или очистки воздуха;
- 28.25.14.111 - Фильтры для очистки воздуха;

- 28.25.14.112 - Установки для фильтрования или очистки воздуха.

За ТК 061 из объектов стандартизации, относящихся к фильтрам, закреплен только объект 28.25.14 – оборудование и установки для фильтрования или очистки газов, не включенные в другие группировки. Таким образом, ТК 061 рассмотрел и подготовил к утверждению стандарты вне области своей компетенции.

Заключение ТК 184 прилагается.

Наши обращения игнорированы.

Принятие стандартов ИСО 16890 вызвало протест в мировом сообществе. США эти стандарты у себя не ввели, представителя РФ в соответствующем техническом комитете нет. Модифицированными версиями ИСО 16890 являются ГОСТ Р 70064.1-4, против которых выступают ведущие отечественные производители фильтров очистки воздуха: ООО «НПП «Фолтер», «АО «Фильтр», ООО «Фильтрационные Технологии» (обращения этих фирм в ТК 184 прилагаются). Этот вопрос осуждался и в профессиональной печати (статьи из журнала «Технология чистоты» прилагаются).

Инициатором разработки ИСО 16890 был ряд крупных европейских производителей фильтров с целью резкого расширения рынка сбыта за счет оснащения фильтрами офисных, бытовых и других помещений, где фильтры не нужны, и удаления с рынка малых производителей (50 % поставщиков), которые не могут инвестировать средства в новое дорогостоящее оборудование. Более того, применение фильтров в указанных помещениях может быть небезопасно для здоровья человека ввиду эффекта деионизации воздуха (прибегать к этому без нужды нельзя).

В своей основе эти стандарты отражают коммерческие интересы крупных фирм, без положительного эффекта и не имеют никакого отношения к целям стандартизации.

Мы категорически возражаем против необоснованного введения стандартов ИСО, которые наносят ущерб отечественным производителям и вносят путаницу.

Руководство России четко заявило курс на независимость страны, исходя из приоритета собственного достоинства и интересов резидентов РФ.

В плане стандартизации также пора прекратить слепое копирование абсурдных документов, насаждаемых за рубежом.

Предлагаем ГОСТ Р 70064.1-2022 и остальные три части этого стандарта **ОТМЕНИТЬ**, поскольку:

- они дублируют действующий ГОСТ Р ЕН 779-2014 с изменением смысла, но не заменяют его (п. 4.3.2 и п. 8.1, г) ГОСТ Р 1.2-2020);

- содержат значения показателей качества и норм безопасности, которые ниже установленных в ГОСТ Р ЕН 779-2014 (п. 4.3.1 ГОСТ Р 1.2-2020);

В случае отклонения нашего предложения прошу Вас ответить, что делать отечественным производителям фильтров?

Ввиду активной позиции отечественных производителей фильтров данное письмо и Ваш ответ будут опубликованы в журнале «Технология чистоты», издаваемом Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ).

Приложения:

- письмо ООО «НПП «Фолтер» от 25.04.2023 № 33-04, на 1 стр.;

- заключение АО «Фильтр» от 14.06.2022, на 1 стр.;

- письмо ООО «Фильтрационные Технологии» от 31.03.2023, на 1 стр.

- заключение ТК 184 от 06.06.2022 на 2 стр.;

- статья Федотова А. Е. Новый стандарт ИСО 16890 по фильтрам: суть и последствия - «Технология чистоты» № 4-2018, с. 7-8;

- статья Проволовича О. В. Аналитический обзор нового стандарта ИСО 16890 для воздушных фильтров общего назначения - «Технология чистоты» № 4-2018, с. 9-11.

С уважением,

Президент АСИНКОМ,
председатель ТК 184 «Обеспечение
промышленной чистоты»,
доктор техн. наук

А. Е. Федотов

АО «НПК «Медиана фильтр» - конференция и круглый стол 23 мая 2023 г.



Для участия в мероприятии были приглашены спикеры из числа предприятий Калужской области: ООО «НПП Эко-Фильтр», АО «Фильтр», ООО «Обнинские Фильтры». Основными докладчиками мероприятия стали специалисты ведущего предприятия в области водоподготовки и очистки сточных вод АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР», представители поставщика арматуры КИПиА для фармацевтических производств ООО «Вентар», специалисты в области организации процессов на фармацевтических производствах ООО «Чистые технологии» и компании PQE CIS (Пикьюи Сиайэс).

В соответствии с планом мероприятий АО «Агентство инновационного развития — центр кластерного развития Калужской области» и заявками организаций участников кластера «Фармацевтика, биотехнологии и биомедицина Калужской области» 23 мая в г. Москва проведен круглый стол: «Практический опыт применения технологий фильтрации и водоподготовки в фармацевтическом производстве в соответствии с правилами GMP».



Мероприятие открыл директор ООО «Чистые технологии», президент Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) А.Е. Федотов с докладом «Новое приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к правилам GMP ЕС. Анализ, плюсы и минусы».

Исполнительный директор компании АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР» Т.Л. Ломая, заместитель технического директора В.Б. Смирнов, заместитель исполнительного директора В.И. Васильев, главный научный сотрудник А.Н. Золотников, охватили обширный пласт вопросов фармацевтических производств – от нормативной документации и проектирования систем водоподготовки, импортозамещения до очистки фармацевтических стоков.

Также вопросы и проблемы импортозамещения в своем докладе осветила заместитель генерального директора ООО «НПП Эко-Фильтр» А.Ю. Астахова.

Вопросы валидации как в водоподготовке, так и в фармацевтике освещали ведущий специалист по квалификации PQE CIS А.Г. Белинский и руководитель лаборатории ООО «Обнинские Фильтры» И.М. Колганов.

Заместитель генерального директора АО «Фильтр» Кадомцев Геннадий Михайлович выступил с докладом «Особенности испытаний воздушных фильтров для чистых помещений в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14644-3-2020».

Технический директор ООО «Вентар» П.А. Зябрев сделал обзор запорно-регулирующей арматуры и КИПиА, применяемых в фармацевтике.

Завершила мероприятие работа в группах, участники обсуждали вопросы частной валидации стерилизующей фильтрации и разбирали практические ситуации с несоответствиями в системах фармацевтической водоподготовки.

На мероприятии были представлены образцы продукции участников круглого стола. Был организован обмен каталогами участников-производителей.

В настоящее время фармацевтическая промышленность, как и многие отрасли промышлен-



ности, непрестанно сталкивается с новыми вызовами, трудностями, и постоянно ищет пути их преодоления.

Все вопросы, освещённые на мероприятии, актуальны для фармацевтических производств и живо обсуждались участниками.

НОВЫЙ СТАНДАРТ НА ПОДГОТОВКУ ВОДЫ

АО «НПК «Медиана фильтр» разработан проект ГОСТ Р ____ «Получение, хранение и распределение воды фармацевтического применения. Вода очищенная и вода для инъекций».

Руководитель разработки – заместитель технического директора фирмы Смирнов В. Б.

Проект стандарта прошел публичное обсуждение в уста-

новленном порядке и находится на стадии окончательного редактирования и подготовки к утверждению.

Действующие нормативные документы устанавливают основные требования к подготовке воды в производстве лекарственных средств, но технические решения отражены недостаточно. В то же время практика ведущих

инженерных фирм накопила к настоящему времени большой опыт разработки, монтажа и эксплуатации систем подготовки воды, который представляет интерес для проектных организаций, испытателей и пользователей.

Подробная информация будет опубликована в журнале после утверждения стандарта.

АСИНКОМ

Россия, 127299, г. Москва, ул. Космонавта
Волкова, 10, строение 1, офис 507
Тел. (495)-777-72-31; e-mail: mail@asincom.info;
www.asincom.info

АССОЦИАЦИЯ ИНЖЕНЕРОВ
ПО КОНТРОЛЮ
МИКРОЗАГРЯЗНЕНИЙ
Общероссийская общественная
организация

Пояснение к программе семинара-практикума «Допуск в чистое помещение – Cleanroom Pass»

Целевая аудитория

Все, кто входит в чистое помещение, в том числе:

- лица, работающие в нем;
- работники, выполняющие уборку, техническое обслуживание и ремонт;
- работники службы контроля качества;
- руководители;
- другие лица.

Необходимость обучения

Основным источником загрязнений в чистых помещениях и причиной дефектов продукции является человек.

Причиной этого является незнание персоналом требований к поведению, гигиене, состоянию здоровья, одежде и правилам переодевания, технологии уборки и др. или нежелание их выполнять.

Все, входящие в чистые помещения, должны не только знать правила, но и понимать особый статус чистых помещений и личное влияние каждого на уровень чистоты и качество продукции.

Что дает обучение на семинаре?

Слушатели:

- уяснят смысл требований к чистоте и необходимость их выполнения;
- освоят правила поведения, гигиены, переодевания и др., необходимые для входа в чистое помещение и работы в нем;
- смогут выполнять правила сами и контролировать их выполнение другими.

Время проведения занятий

Один день по графику АСИНКОМ, www.asincom.info или с выездом на предприятие.

Место проведения занятий

В Москве или с выездом на предприятие (индивидуально).

Участникам семинара, посетившим все лекции, выдается свидетельство АСИНКОМ, либо сертификат международного образца.

Сертификат международного образца

Участникам семинара, посещавшим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICCCS (ICCCS Accredited Education – Международная аккредитация образования в области чистых технологий ICCCS).

Семинары в Москве

Стоимость обучения (25,0 тыс. руб.) за одного человека, включая сертификат ICCCS.

Выездные семинары на предприятия

Стоимость выездного семинара на предприятие 100,0 тыс. руб. + проезд + гостиница (д 31.12.2023).

Выдается Свидетельство АСИНКОМ об окончании курса.

Для получения с логотипом ICCCS и сдачи теста взимается дополнительно 5,0 тыс. руб. за каждый сертификат. (АСИНКОМ отчитывается за каждый сертификат и платит за него в ICCCS).

Численность аудитории – не более 50 чел., работники только предприятия-заказчика.

Программа семинара прилагается.

Президент АСИНКОМ

А. Е. Федотов

АСИНКОМ

Россия, 127299, г. Москва, ул. Космонавта
Волкова, 10, строение 1, офис 507
Тел. (495)-777-72-31;
e-mail: mail@asincom.info;
www.asincom.info

АССОЦИАЦИЯ ИНЖЕНЕРОВ
ПО КОНТРОЛЮ
МИКРОЗАГРЯЗНЕНИЙ
Общероссийская общественная
организация

Программа семинара «Допуск в чистые помещения – Cleanroom Pass» 1 день

Целевая аудитория: все, кто входят в чистые помещения

Лектор: Федотов Александр Евгеньевич, докт. техн. наук, президент АСИНКОМ, директор ООО «Чистые технологии», председатель технического комитета по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты», представитель РФ в международном техническом комитете ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды»

- 09.00 – 10.30 Проблема обеспечения чистоты воздуха.
Загрязнения в воздухе (частицы, химические вещества и микроорганизмы).
Источники загрязнений. Человек как основной загрязнитель.
Определение чистого помещения и чистой зоны.
Классификация чистых помещений.
Однонаправленный и неоднаправленный потоки воздуха.
Принципы работы чистых помещений.
Системы вентиляции и кондиционирования
- 10.30 – 10.45 Перерыв**
- 10.45 – 12.00 Поведение в чистых помещениях. Выделение частиц и показатель метаболизма в зависимости от движений человека.
Особенности требований к работе в однонаправленном потоке воздуха.
Что можно делать и чего нельзя делать в чистых помещениях. Типичные ошибки.
Человек как носитель микроорганизмов. Концентрация микроорганизмов на различных частях тела и в органах человека.
Требования к чистоте и гигиене человека.
Процедура мытья рук. Инструкция (СОП) по гигиене персонала.
Требования к состоянию здоровья и ограничения
- 12.00 – 12.45 Обед**
- 12.45 – 14.15 Одежда для чистых помещений. Требования к одежде (материал, части одежды). Одно- и многоразовая одежда. Выделение частиц различными видами одежды.
Комнаты переодевания. Порядок переодевания.
Порядок входа и выхода из чистых помещений. Стирка и стерилизация одежды
- 14.15 – 14.30 Перерыв**
- 14.30 – 16.00 Перемещение материалов в чистое помещение и из него. Материальные шлюзы. Передаточные камеры. Очистка (обработка) материалов до перемещения.
Порядок перемещения материалов.
Уборка чистых помещений. Техника безопасности.
Факторы риска. Общие требования.
Практические примеры.
- 16.00 – 16.30 Контрольная работа в виде теста.
Вручение свидетельств. Вопросы и ответы

Семинары «Основы GMP и техника чистых помещений»

Очередной семинар АСИНКОМ прошел в Москве 20-22 июня 2023 г.

В нем приняли участие 19 слушателей: представители производственных, проектных и строительных фирм и поставщики материалов для чистых помещений.

Отличительной чертой семинаров является активная форма проведения, когда слушатели задают интересующие их вопросы без ограничений. Занятия проводятся так, чтобы не осталось ничего непонятого и невыясненного.

Лекторы обладают многолетним опытом преподавания, следуя простым правилам:

- переходить к следующему разделу можно только, когда слушатели уяснили весь предыдущий материал;

- излагать материал нужно простым языком, без надуманных усложнений; непонятным и вообще формальным языком говорят только лица, которые сами ничего не понимают;

- иллюстрировать содержание лекций примерами из практики, лучше собственной.

Все, что мы даем, исходит «из первых рук». Мы сами разрабатываем нормы, участвуем в работе технического комитета ИСО/ТК 209 по чистым помещениям, проектируем производства и разрабатываем оборудование.

Ближайший семинар пройдет 21-23 ноября 2023 г.

Мы аккредитованы ICCCS (International Confederation of Contamination Control Societies) на право выдачи свидетельств

ICCCS об обучении по чистым помещениям.

Участникам семинара, посетившим 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 (кроме семинара «Допуск для работы в чистых помещениях», где сертификат включен в стоимость).

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



Группа участников семинара АСИНКОМ 20-22 июня 2023 г.

Слева направо: 1. Титов Р. С., ООО «РТ-Дирекция Технического Заказчика» (РТ-ДТЗ), Москва; Азаров А.А. AVRMAX GROUP, Н-Новгород; Худояров Ф.А., директор компании ООО «GXP Consult», Ташкент; Федотов А. Е., директор ООО «Чистые технологии»; Хаирова Е.Т. VRMAX GROUP; Завьялов С. О., ООО «РТ-ДТЗ»; Казачок А. В., ООО «РТ-ДТЗ»; Якухина В. Д., главный технолог ООО «Чистые технологии»; Медведовский М. Д., НИИМЭ, Зеленоград.

05.09.2023

НОВОЕ!

22.08.2022 утверждена новая редакция приложения 1 к Правилам GMP ЕС с существенными изменениями, которые будут рассмотрены на семинаре

Учебный семинар АСИНКОМ «Основы GMP. Техника чистых помещений» Москва, 21 - 23 ноября 2023 г.

Мы аккредитованы Комитетом по образованию Международной конфедерации обществ по контролю загрязнения (ICCCS). Участникам семинара, посетившим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % вопросов, будет выдан сертификат с логотипом ICCCS.

Темы семинара:

- Правила GMP ЕС 2022, новые разделы; GMP в косметической промышленности;
- основы GMP; нормативные документы; структура правил GMP;
- Фармацевтическая система качества, документация; Годовой анализ качества;
- Анализ рисков: недоразумения и здравый смысл, практические советы;
- новая редакция Приложения 1 к Правилам GMP ЕС (производство стерильных ЛС);
- опыт проведения аудитов проектов и производств, практические примеры;
- перекрестные загрязнения и перепутывание материалов и продукции и их предотвращение;
- производство субстанций, стерильных и нестерильных лекарственных средств;
- особенности производств высокоактивных препаратов (гормоны, бета-лактамы и др.);
- аттестация (валидация) процессов и оборудования по требованиям GMP;
- чистые помещения: классификация, принципы построения, основные стандарты;
- проект ГОСТ Р ____ «Изделия медицинские. Требования к производству»;
- создание производств с чистыми помещениями, первые шаги и типичные трудности;
- конструкции и монтаж чистых помещений, протоколы чистоты;
- фильтры очистки воздуха, системы вентиляции и кондиционирования;
- ГОСТ Р ИСО 14644-3-2020 на испытания чистых помещений;
- ГОСТ Р 59293-2021 Чистота воздуха в производстве медицинских изделий;
- испытания чистых помещений; счетчики частиц в воздухе и другие приборы;
- эксплуатация чистых помещений;
- подготовка воды.

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

Участникам семинара будут выданы:

- книга А. Е. Федотова «Чистые помещения», 528 с., 2021;
- перевод нового приложения 1 к GMP ЕС (в pdf);;
- журнал «Технология чистоты»;
- материалы к лекциям по GMP.

Стоимость участия одного человека 45 000 руб. без экзамена на сертификат ICCCS, с экзаменом – 50 000 руб., независимо от его результата. Счет или Договор высылаются по запросу.

Заявку на участие в семинаре просим направлять по электронной почте: mail@asincom.info.

В заявке следует указать фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, телефон и адрес электронной почты. Семинар проводится в Москве, место проведения уточняется, район станции метро «Войковская». Схема проезда высылается после оплаты.

Программа семинара высылается по запросу.

Возможно участие в семинаре только 22-23 ноября (чистые помещения, без GMP), см. www.asincom.info.

Президент АСИНКОМ

А. Е. Федотов

АСИНКОМ

Россия, 127299, г. Москва, ул. Космонавта
Волкова, 10, строение 1, офис 507
Тел. (495)-777-72-31; e-mail: mail@asincom.info;
www.asincom.info

**АССОЦИАЦИЯ ИНЖЕНЕРОВ
ПО КОНТРОЛЮ
МИКРОЗАГРЯЗНЕНИЙ**
Общероссийская общественная
организация

ПЛАН
семинаров и конференций на 2024 г.

№	Наименование	Даты	Стоимость без сертиф. ICCCS
1	33-я конференция АСИНКОМ	21 мая	
2	Основы GMP. Техника чистых помещений	13 – 15 февраля	50,0
3	Техника чистых помещений	14 – 15 февраля	35,0
4	Основы GMP. Техника чистых помещений	9 - 11 апреля	50,0
5	Техника чистых помещений	10 – 11 апреля	35,0
6	Допуск для работы в чистых помещениях	12 апреля	25,0
7	Основы GMP. Техника чистых помещений	25 – 27 июня	50,0
8	Техника чистых помещений	26 – 27 июня	30,0
9	Основы GMP. Техника чистых помещений	24 – 26 сентября	50,0
10	Техника чистых помещений	25 – 28 сентября	35,0
11	Основы GMP. Техника чистых помещений	26 – 28 ноября	50,0
12	Техника чистых помещений	27 – 28 ноября	35,0

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

Участникам семинара, посетившим 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.iccscs.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 (кроме семинара «Допуск для работы в чистых помещениях», где сертификат включен в стоимость).

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

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

ООО «ЧИСТЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 10, стр. 1, офис 507
Тел. (495) 777-72-31; e-mail: admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru
(ранее «Инвар-проект»)

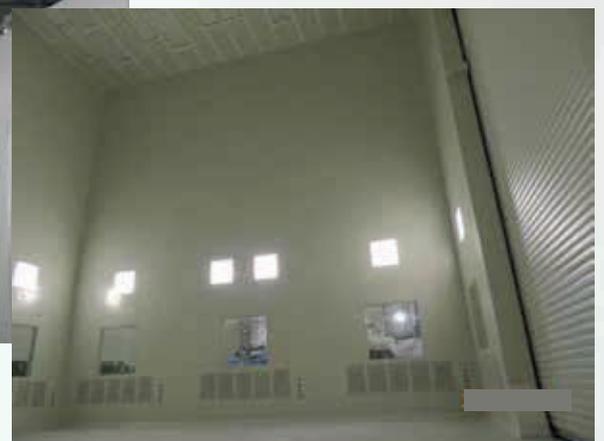
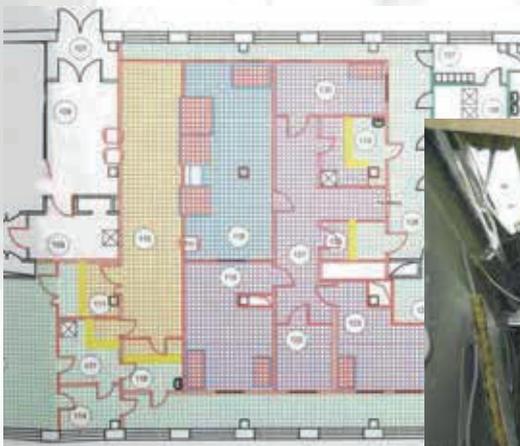
- **Проектирование** производств с чистыми помещениями (фармацевтическая, электронная, космическая, пищевая промышленность, лаборатории);
- **Монтаж** чистых помещений и ввод в эксплуатацию, совместно с партнерами;
- **Обучение** специалистов по чистым помещениям и правилам GMP:
 - с выездом на предприятия;
 - на семинарах в Москве.
- **Аудит** проектов и производств на соответствие требованиям к чистым помещениям и правил GMP.



Чистый коридор с двойным полом на ОАО «Авангард», г. Санкт-Петербург: было и стало. Проект ООО «Инвар-проект», в настоящее время – ООО «Чистые технологии»

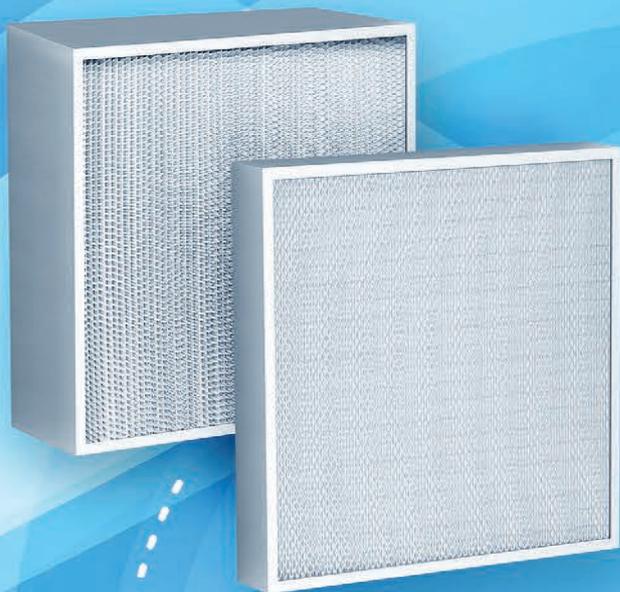
Руководитель фирмы Федотов Александр Евгеньевич, доктор технических наук, президент АСИНКОМ, эксперт международного технического комитета ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» (ISO/TC 209 *Cleanrooms and associated controlled environments*), автор книг:

- «Основы GMP», 576 с., 2012 г.;
- «Производство стерильных лекарственных средств», 400 с., 2012 г.;
- «Чистые помещения», 528 с., 2021 г.;
- «Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare», издательство Euromed Лондон, 2017 г., в которой две главы («Проектирование фармацевтических производств» и «Чистота воздуха в больницах») принадлежат Федотову А. Е.





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