

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 4/2023

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

Изолятор с линией наполнения
фирмы SCAN



**Изоляторы – центральное направление
развития асептических производств –
приложение 1 к GMP ЕС**



Идет активное обсуждение нового приложения 1 к правилам GMP ЕС на конференциях и в печати, в том числе в авторитетном профессиональном журнале “Cleanroom Technology”

Из журнала “*Cleanroom Technology*”, August, 2023:

Что неверно в приложении 1?

Александр Федотов, директор фирмы «Чистые технологии», говорит о некоторых изменениях в новом приложении 1 и объясняет, почему в них отсутствует смысл.

Новое приложение 1 к GMP ЕС было утверждено в августе 2022 г. после очень долгого периода обсуждений. Люди могут ожидать, что новые нормативные требования являются шагом вперед в обеспечении качества лекарственных средств.

Но так ли это?

Мы наблюдаем взрыв семинаров и конференций, которые описывают изменения в приложении 1, без глубокого объяснения. Но мы видим жуткую путаницу в требованиях приложения 1 в отношении чистых помещений. Жаль, что те, кто делает изменения, игнорируют исследования и предложения PDA в комиссию ЕС*.

Вам нравится этот рассказ? Подписывайтесь на журнал “Cleanroom Technology” и получите острый анализ последних новостей и разработок в высокотехнологичных отраслях с производствами в контролируемых средах

Полный текст статьи опубликован в “*Cleanroom Technology*”, August, 2023.
Оригинал на русском языке публикуется ниже.

* Предложения Федотова А. Е. были включены в замечания PDA (Parenteral Drug Association), представленные Комиссии ЕС.

На стр. 1 обложки показан изолятор с линией наполнения фирмы «Bausch+Ströbel» с любезного разрешения фирмы (из книги «Чистые помещения», 2021.

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

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

НОВОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ 1 К GMP EC

Приложение 1 к GMP EC: вопросы и
ответы 5
Контроль целостности стерилизующих
фильтров 10

Стратегия контроля загрязнений 15

Якухина В. Д.

Инженерные системы. Требования
приложения 1 19

Федотов А. Е.

Смысл и бессмыслица нового
приложения 1 24

БОЛЬНИЦЫ

Руководство по вентиляции
в больницах. R3 Nordic 28

МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ

Письма в Росздравнадзор 29

ОБУЧЕНИЕ И ВЫСТАВКИ

Семинары Асинком 32

INFORMATION

Companies
on ASENMCО
information services 2

EDITORIAL 3

THE GMP EC ANNEX 1

GMP EC Annex 1: Questions and
Answers..... 5
Integrity testing of sterilizing grade
filter 10

Contamination Control Strategy 15

Yakukhina V. D.

Utilities. Annex 1
requirements 19

Fedotov A. E.

Sense and no sense of new
Annex 1 24

HOSPITALS

R3 Nordic New guideline on Hospital
Ventilation 28

MEDICAL DEVICES

Letters to Rosszdravnadzor 29

TRAINING AND EXHIBITIONS

Seminars ASENMCО 32

*Редакция приглашает специалистов
публиковать свои статьи на актуальные темы
по проблемам правил GMP и техники чистых помещений.
Приглашаем поставщиков оборудования и конструкций,
проектные и конструкторские фирмы
размещать рекламу
на страницах журнала.*

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@zastroy.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 "Балтийинжиниринг"	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, Туроякское 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.csmr.ru	Измерения, исследования, испытания: - боксов микробиологической безопасности I, II, III класса; - чистых помещений и чистых зон, изолирующих устройств; ламинарных боксов (укрытий), перчаточные боксы, изоляторов, миниокружений, 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 filt@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**

Новое в нормативных документах

Нормативное регулирование в области чистых помещений и правил производства лекарственных средств (GMP) находится на важном этапе развития, прямо по закону диалектики о переходе количества в качество.

Накопленные знания и опыт работы по действующим документам дают основу для более глубокого понимания процессов и совершенствования стандартов и норм.

Чистые помещения

Вводятся новые стандарты ИСО и пересматриваются старые.

Росстандартом утверждены:

- ГОСТ Р ИСО 14644-14-2023

«Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 14. Оценка пригодности оборудования к использованию по концентрации аэрозольных частиц» и

- ГОСТ Р ИСО 14644-16-2023

«Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 16. Энергоэффективность чистых помещений и устройств очистки воздуха», которые являются идентичными переводами соответствующих новых стандартов ИСО.

В план национальной стандартизации ПНС 2024 включен пересмотр действующего ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строитель-

ство и ввод в эксплуатацию» на основе ISO 14644-4:2022.

Готовится к утверждению ряд стандартов на фильтры очистки воздуха (пересмотр действующих ГОСТ Р ЕН 1822 – все пять частей, и ГОСТ Р ЕН 779). Журнал будет информировать о работе.

Правила GMP

Самым значимым явлением стало утверждение в 2022 г. новой редакции приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к правилам.

Этот документ вызвал неоднозначную реакцию. Почти все комментаторы повторяют нововведения, проводят семинары и конференции, не касаясь сути дела.

Часть предприятий и специалистов указывает на абсурды, противоречия и порой полную несурязицу отдельных положений. Оговоримся сразу: новая редакция содержит много полезного и детализирует требования к процессам, оборудованию и др. вполне аргументированно. Это полезно.

Мы остановимся на проблемах, которые мешают жить и вводят в заблуждение всех. Автор публиковал на эту тему материалы в журнале и в зарубежной печати. Комментарии автора к ряду существенных положений нового приложения 1 были опубликованы в журнале № 4/2022.

В данном выпуске мы даем ответы на вопросы по приложению 1 и критическую ста-

тью, которая вышла в журнале *“Cleanroom Technology”*, August. 2023.

Запрос в Росздравнадзор

В журнале № 4/2021 были опубликованы статьи Федотова А. Е. «Регистрация инженерных систем как медицинских изделий: заблуждение или коррупция» и Смирнова В. Б. «Системы водоподготовки как медицинские изделия».

В статьях дан развернутый анализ проблемы и показано, что эти инженерные системы медицинскими изделиями не являются, а включение их в реестр медицинских изделий преследует две цели:

- получение выгоды от недобросовестной конкуренции;
- уклонение от уплаты налогов.

Это криминал.

Журнал был направлен в Росздравнадзор. Чиновники вместо того, чтобы бить тревогу и исправить положение, публикацию игнорировали.

Мы направили официальный запрос в Росздравнадзор с предложением исключить из реестра медицинских изделий чистые помещения и системы подготовки воды, поскольку они никакими медицинскими изделиями не являются.

Ведомство ответило отпиской. Мы направили повторный запрос. На время сдачи журнала в верстку ответ не поступил.

Переписка с Росздравнадзором публикуется ниже.



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

ВБ М

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

Приложение 1 к GMP ЕС: вопросы и ответы

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

Читатели журнал и слушатели семинаров задают вопросы по новой редакции приложения 1 к правилам GMP ЕС. Отвечаем в порядке пунктов этого документа.

1. Область применения (раздел 1)

Как понимать новое указание в приложении 1, касающееся производства нестерильных лекарственных средств?

Ответ

В приложение по стерильным лекарственным средствам введены рекомендации для производства нестерильной продукции. Ранее этого не было. Вопрос затрагивает многих и требует подробного рассмотрения.

В разделе 1 «Область применения» сказано:

Однако некоторые принципы и правила, такие как стратегия контроля загрязнений, проектирование помещений, классификация чистых помещений, аттестация (испытаний), текущий контроль (мониторинг) и порядок переодевания **могут применяться и в производстве другой продукции, не являющейся стерильной**, например, некоторые жидкости, кремы, мази и другая продукция с низким содержанием микробных загрязнений, но где важны контроль и снижение загрязнения микроорганизмами, частицами и эндотоксинами/пирогенами.

Есть ли в этом что-либо новое?

- Нет, ничего нового в этом нет!

В Европе чистые помещения в производствах нестерильных лекарственных средств широко применялись уже в 1980-х годах, возможно и раньше, причем любых: таблеток, капсул, жидких нестерильных форм и др.

В практику российских предприятий это вошло в 1990-е годы.

Никто ни у кого разрешения не спрашивал, и никаких указаний не требовалось.

Предприятия должны организовывать производства в соответствии с требованиями, но могут делать их лучше, по более высоким меркам, заботясь о качестве продукции и общей культуре. Это их право. Никаких указаний не нужно.

Почему так делается в Европе и почему эта практика воспринята нами?

На наш взгляд, этому есть следующие причины.

Первая причина

К нестерильным формам предъявляются требования микробиологической чистоты.

Это очень любопытные нормы.

Рассмотрим для примера выписку из ОФС 1.24.0002.15 Микробиологическая чистота нестерильных Лекарственных средств:

Препараты	Рекомендуемые требования
2. Для применения местно, наружно, ...	• Общее число аэробных бактерий и ... грибов (суммарно) – 102 КОЕ в 1 г (мл) препарата...
	• Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) препарата ...
	• Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> ...
	• Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи
	• Отсутствие <i>Candida albicans</i> ...
3А. Для приема внутрь или введения ректально	• Общее число аэробных микроорганизмов - не более) – 103 КОЕ в 1 г (мл) препарата
	• Общее число ... грибов не более 102 КОЕ в 1 г (мл)
	• Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 мг (мл)

Прежде всего, головка таблицы сразу вызывает недоумение: «Рекомендуемые требования».

Это что такое?

Рекомендации и требования есть взаимоисключающие слова.

Если это «рекомендуемое», то, надзорные и прочие интересующиеся органы требовать ничего не могут! Таблица превращается, как говорят англичане, в “easy reading” – легкое чтение, беллетристику.

Если это требование, то так и нужно сказать, прямо и однозначно.

Теперь по сути таблицы.

Для одного и того же препарата, например, п. 2 таблицы «Для применения местно, наружно...»:

- даны предельно допустимые загрязнения по одним микроорганизмам (общее число аэробных бактерий и ... грибов (суммарно) – 102 КОЕ в 1 г (мл) препарата...) и

- указано на отсутствие других микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и др.),

т. е. какие-то могут быть, а какие-то должны отсутствовать.

Что такое «отсутствие микроорганизмов»?

- Это стерильность.

Но технические средства борьбы с микроорганизмами не избирательны, т. е. они не сортируют микроорганизмы по признаку: какие следует инактивировать, а какие – пусть еще поживут. Дезинфекцию не рассматриваем, но там тоже не все однозначно.

Практика сама нашла решение. Это применение более жестких норм к чистоте воздуха, чем в обычных помещениях, т. е. применение чистых помещений. Конечно, требования к классам чистоты ниже, чем для производства стерильных форм, но опыт показал, достаточность и эффективность этого подхода.

Вторая причина

Если строить обычные (неклассифицируемые) помещения как следует, то добавление требований к зонам D и C не намного увеличивает общие затраты на строительство.

Что значит «как следует»?

Ограждающие конструкции стоят не намного дороже.

Самое сложное и дорогое – системы вентиляции и кондиционирования.

Если выполнены требования к параметрам микроклимата, удалению вредных веществ (местным вытяжкам), удалению избытков теплоты, то добавление кратности воздухообмена на достижение чистоты для чистоты для D и C невелика.

В этом причина того, что предприятия, которые выполняют общие требования, восприняли чистые помещения безболезненно.

Третье

Можно обеспечить чистоту воздуха для зон D, не декларируя принадлежность к чистым помещениям. Это может упростить планировочные решения, аттестацию помещений и др.

Мы более 30 лет проектируем производства с чистыми помещениями. За плечами десятки производств нестерильных форм. Мы всегда говорим заказчику: у Вас есть выбор: обеспечивать чистоту воздуха, не специфицируя чистые помещения (это проще), или установить класс чистоты (тип зоны

по GMP), а это требует выполнения требований всех стандартов на чистые помещения, включая по эксплуатации.

Ни разу не было, что заказчик выбрал упрощенный подход. Все решают работать жестче, по стандартам. Это правильно.

Выводы

Чистые помещения в производстве нестерильных форм (и субстанций) полезны. Что и как – решает проектная организация совместно с заказчиком.

Зачем указание на это появилось в приложении 1, еще и с дифференцированием по видам продукции, понятно из общей схемы безудержного и часто неоправданного увеличения объема правил, нагромождения новых терминов и документов.

2. Изоляторы (раздел 4)

Как понимать пункт 4.3 о применении изоляторов и систем RABS и необходимости обосновывать другие подходы?

4.3 Системы с ограниченным доступом (RABS) или изоляторы являются эффективными средствами в обеспечении требуемых условий и сведении к минимуму микробного загрязнения, связанного с прямыми вмешательствами человека в критической зоне. Их применение следует учесть в СКЗ. **В случае применения любых подходов, отличающихся от RABS или изоляторов, их следует обосновать.**

Ответ: в этом пункте пропущено главное: изоляторы применяются в асептическом производстве. В производстве продукции с финишной стерилизацией они не нужны. То же относится и к системам RABS.

Для таких производств никаких обоснований не нужно. Это следует учесть при подготовке русского варианта приложения 1.

Эта мысль подтверждается в разделе «Асептическое производство»:

8.9 Где это возможно, следует рассматривать использование барьерных систем с ограниченным доступом (RABS), изоляторов или других систем с целью уменьшения вмешательств в зону А и сведения к минимуму риска загрязнения.

Здесь, в специальном разделе по асептическому производству, дается гибкая формулировка: «где это возможно», без императива.

В асептическом производстве обеспечить стерильность продукции сложно, чем и вызваны особые требования. Известно, что гарантированный уровень стерильности резко отличается для разных производств и составляет для:

- производства продукции с финишной стерилизацией 10^{-6} ;
- асептического производства (открытые технологии) $10^{-3} - 10^{-4}$;
- асептического производства (изоляторы) 10^{-6} .

Уровень стерильности для открытых асептических процессов $10^{-3} - 10^{-4}$ означает возможность наличия одной нестерильной единицы в 1000 – 10000 единиц продукции. Это плохо.

Понимая это, с 1980-х годов в мировой практике для асептических процессов широко применяются изоляторы. Давление на производства усиливается.

Ограничениями являются стоимость изоляторов и трудности применения в отдельных случаях (многостадийные производства по клеточным технологиям, малые серии и др.).

Поэтому естественно, что надзорный орган стремится стимулировать внедрение изоляторов в асептических производствах, где это возможно, а где невозможно или слишком трудно – предлагает дать обоснование.

3. Воздушные шлюзы (раздел 4)

Как понимать указание об «эффективном обтекании воздухом»?

4.12 -----

В воздушных шлюзах следует предусматривать эффективное обтекание воздухом, прошедшим фильтрацию, для того, чтобы поддерживать в нем заданный класс чистоты. Зона перед выходом из воздушного шлюза должна иметь в оснащённом состоянии тот же уровень чистоты (по частицам и микроорганизмам), что и чистое помещение, в которое она ведёт.

Ответ:

Известны случаи, когда доходят до абсурда, устраивая в воздушных шлюзах зоны с односторонним потоком воздуха. Это полный нонсенс.

Ключ к пониманию лежит в следующем предложении: **«Зона перед выходом из воздушного шлюза должна иметь в оснащённом состоянии тот же уровень чистоты ..., что и чистое помещение, в которое она ведёт».**

Это достигается просто: НЕРА фильтры устанавливаются во второй части шлюза, а вытяжные – в первой. По нашему опыту в комнатах переодевания, даже небольших, лучше ставить не менее двух приточных НЕРА фильтров.

На практике часто поступают наоборот: приток делают в начале шлюза, а в конце – вытяжку. Этим надёжно подаются частицы во вторую часть шлюза, загрязняя его. Этого допускать нельзя.

4. Мойки для рук и вход в зону В

В комнате переодевания для зон В не должно быть моек для рук?

Ответ:

Нет. Прочтем внимательно текст приложения 1.

4.12 -----

Конструкция воздушных шлюзов должна удовлетворять следующим требованиям:

i. Воздушные шлюзы для персонала:

Предусматриваются зоны с повышением уровня чистоты (например, из зоны D в зону C, затем в зону В). Как правило, мойки для рук должны устанавливаться в первой части комнаты переодевания и **не должны находиться в комнате переодевания, непосредственно ведущей в зону В.**

Во-первых, есть указание «как правило», т. е. могут быть исключения.

Во-вторых, не говорится ни слова о том, что в комнате переодевания мойки быть не должно. Говорится другое: «Мойки для рук ... не должны находиться в комнате переодевания, **непосредственно** ведущей в зону В.

Имеется виду старая американская практика, когда из комнаты переодевания персонал не идет непосредственно в зону В, а проходит через промежуточный воздушный шлюз, в котором нет ничего, но поддерживается повышенное давление воздуха. Обе двери также не могут быть открытыми. Более того, предусматривается выдержка времени (таймер), например 5 с, с визуальной индикацией для персонала о разрешении прохода из шлюза в зону В.

Таким образом, действует цепь помещений: комната переодевания C/B → воздушный шлюз В → чистое помещение с зоной В.

Следует помнить, что это относится только к асептическому производству (зоны В).

5. Как проверять целостность НЕРА фильтров?

Приложение 1 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 частью требований приложения 15, должна включать (где это нужно по условиям проекта или их эксплуатации) испытания:

i Установленной системы фильтров на утечку и целостность; -----

Предмет вопроса очерчен ясно: испытания НЕРА фильтров на месте эксплуатации.

Метод испытаний – по ГОСТ Р ИСО 14644-3-2020.

Время испытаний – испытания перед вводом в эксплуатацию и периодическая аттестация.

Трудный вопрос: каких фильтров и в каких зонах? – Ответ на него частично дан в самом п. 4.25: «где это нужно по условиям проекта или их эксплуатации».

А где нужно: это определяет пользователь исходя из критичности зоны и риска для процесса.

Фильтры нужно контролировать в зонах А и В и в ламинарных шкафах.

В зонах С и D – по решению пользователя.

Мы считаем этот контроль целесообразным, учитывая случаи повреждения фильтров при транспортировании, хранении и монтаже.

Как часто проводить периодический контроль? – Это тоже определяет пользователь.

Раньше ГОСТ Р ИСО 14644-2001 устанавливал периодичность один раз в 24 мес.

Теперь он заменен на ГОСТ Р ИСО 14644-2-2020, в котором периодичность исключена и заменена на слова об анализе рисков.

С нашей точки зрения в зонах А целостность фильтров следует проверять один раз в год, для остальных – после ремонта и других вмешательств в конструкцию чистых помещений, если класс чистоты поддерживается с запасом, диффузоры с фильтров не снимались, и перепады давления на фильтрах не выходят за пределы нормы.

Совершенно ненужной является практика непрерывного контроля перепадов давления на потолочных фильтрах, получившая, к сожалению, распространение.

На практике встречается неправильное толкование ГОСТ Р ИСО 14644-3-2020. В нем в качестве примера приведена методика для фильтров U15. Есть лица, которые слепо применяют ее для фильтров H14, ужесточая требования на порядок. Нужно четко различать две разные вещи: метод испытаний и пример для иллюстрации. Для практического применения метода нужно брать данные с испытываемого объекта.

Подробно испытания фильтров рассмотрены в журнале «Технология чистоты» №№ 3 и 4/2022 и других выпусках.

6. Вопрос шестой: счетчики частиц и пробоотборные трубки

Как понимать п. 5.9 об аттестации пробоотборных трубок?

П. 5.9 говорит:

5.9 Счетчики частиц должны быть аттестованы (калиброваны), включая пробоотборные трубки. Следует выполнять рекомендации производителя по диаметрам трубок и радиусам изгиба. Как правило, длина трубок не должна превышать

1 м, если не обосновано иное. Число изгибов должно быть сведено к минимуму. При аттестации чистых помещений следует применять портативные счетчики частиц с короткой пробоотборной трубкой. Для однонаправленного потока воздуха следует использовать изокINETические пробоотборники. Их следует ориентировать надлежащим образом и располагать настолько возможно вблизи критических точек, чтобы обеспечить представительность проб.

Ответ:

Есть указание на аттестацию счетчиков частиц и пробоотборных трубок. Со счетчиками частиц вопросов нет: они должны быть калиброваны (в данном случае калибровка – синоним аттестации).

С пробоотборными трубками дело сложнее.

Недоразумение возникает при прямом переводе (в данном случае он должен быть именно таким). В начале п. 5.9 сказано:

“Particle counters, including sampling tubing, should be qualified”.

Слово *“qualified”* (аттестованы) относится как к счетчикам, так и трубкам, но физический смысл этих действий различен: счетчики калибрует сторонняя организация, а подтверждение соответствия трубок заданным требованиям выполняет сам пользователь.

Смысловой перевод должен звучать как:

«Счетчики частиц должны быть калиброваны. Соответствие пробоотборных трубок условиям применения для частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм должно быть подтверждено пользователем».

Что это за условия (требования, рекомендации)?

Требования к ним изложены ниже в самом п. 5.9. Кроме того, есть рекомендации изготовителей счетчиков.

Есть и другие рекомендации:

«При использовании пробоотборных трубок возможно оседание больших частиц на их стенках, особенно в местах изгиба. При углах изгиба 90° теряются все частицы с размерами ≥ 10 мкм [1]».

Фирма PMS (США) рекомендует, чтобы радиус закругления трубок не превышал 3 дюйма (7,5 см), а длина трубок – 3 м.

В книге [2] рекомендовано, чтобы пробоотборная трубка была расположена вертикально. Так же вертикально было ориентировано пробоотборное отверстие счетчика частиц. Указывается также, на опасность потери частиц с размерами $\geq 1,0$ мкм, особенно 5,0 мкм, при длине трубки 1 м и более.

Все это нужно оформить документально.

7. О воде для инъекций

Можно ли применять обратный осмос для приготовления воды для инъекций?

Ответ:

Да, можно, но история вопроса не проста.

В США и Японии было разрешено применять обратный осмос и ультрафильтрацию для приготовления воды для инъекций еще в 1980-х годах. В России обратный осмос был разрешен в 1998 г. благодаря трудам С. А. Валевко, профессора фармацевтического факультета ММА им. И. М. Сеченова.

Многие специалисты Европы также добивались этого решения, но в течение 30 лет все предложения отклонялись Полем Харгривсом (Англия), лицом, ответственным за этот вопрос в ЕС. Автор задал ему вопрос на одном из симпозиумов: «Почему Вы допускаете только дистилляцию и отвергаете другие методы?»

Ответ был убийственным: *“I think so! But you may think another way.”* - «Я так думаю! Но Вы можете думать иначе».

Демократично, но с аргументами слабовато. Мнение человека, которое однозначно включается в нормативный документ, и другого лица, – вещи несравнимые. Это странно слышать любому, кто связан с серьезными разработками.

Потребовалось 30 лет. Англия вышла из ЕС, тему GMP и воды передали другим.

В результате не так давно в Европейской Фармакопее появилось разрешение применять обратный осмос, а теперь - и в приложении 1 к GMP ЕС.

Теперь п. 5.9 приложения 1 говорит:

6.10 Воду для инъекций (ВДИ) следует получать из воды, отвечающей требованиям, которые были получены при аттестации. Ее следует хранить и распределять так, чтобы исключить рост микроорганизмов (например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше 70°C). ВДИ следует готовить методом дистилляции или с применением другого процесса очистки, который эквивалентен дистилляции. Этот процесс может включать обратный осмос в сочетании с такими методами как электродеионизация, ультрафильтрация или нанофильтрация.

Обратный осмос разрешен, но с оговорками:

6.15 В системах подготовки ВДИ следует предусматривать непрерывный контроль таких параметров как общий органический углерод (Total Organic Carbon, TOC) и проводимость, поскольку они дают лучшую оценку работы всей системы, чем отдельные отборы проб. Места размещения сенсоров следует определять на основе оценки риска.

Нужно ввести непрерывный контроль общего органического углерода в петле распределения ВДИ. Одновременно проверяется и проводимость. Контрольные точки (by-pass) определяются пользователем. В одной американской системе мы насчитали восемь точек, и это не предел.

8. Воздух зоны А, п. 8.27

Что это?

Ответ:

Следует различать зону А и «воздух, соответствующий зоне А».

В первом случае должны быть выполнены все требования к зоне А, включая ее окружение – зону В. Во втором случае воздух должен подаваться через HEPA фильтры, отвечать требованиям по чистоте, скорости и однородности потока (соответствовать требованиям зон А), а для окружения требования существенно проще: говорится о зоне D.

Именно об этом и сказано в тексте:

8.27 Установка колпачков для продуктов после асептического наполнения может выполняться как асептический процесс с использованием стерильных колпачков или как чистый процесс за пределами зоны асептического производства. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной А до границы асептической зоны и далее укупоренные флаконы должны быть защищены воздухом, соответствующим зоне А до обжима колпачков. Зону с воздухом, соответствующим зоне А, должна окружать, как минимум, зона D. Ручной обжим колпачков следует выполнять в зоне А, либо в изоляторе соответствующей конструкции, либо в зоне А в окружении зоны В.

Этот случай характерен для зоны выгрузки из лиофильной сушилки, в которую поступают укупоренные флаконы, но с не обжатыми колпачками.

9. Контроль целостности фильтров для жидкостей

Этот вопрос задают многие. Подробный ответ дан в отдельной статье, см. ниже.

Литература

1. Федотов А. Е, «Чистые помещения», М., 2021, 528 с.
2. Harrison T. “Particle counters and particle counting”, pp. 393-402, in the book “Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare”, Edited by Tim Sandle and Madhu Raju Saghee, “Euromed Communications”, England, 2017.

АСИНКОМ выполнила перевод на русский язык нового приложения 1 к правилам GMP ЕС. Предприятиям, находящимся на информационном обслуживании в АСИНКОМ, перевод высылается в счет годового взноса.

Другим предприятиям просим обращаться за переводом по адресу mail@asincpm.info, стоимость 1,0 тыс. руб., без НДС.

Контроль целостности стерилизующих фильтров

Этот вопрос в течение многих лет находится в центре горячих дискуссий.

Стерилизующий фильтр перед использованием подлежит стерилизации.

Контроль целостности таких фильтров может выполняться в три этапа:

- 1) до стерилизации;
- 2) после стерилизации до использования;
- 3) после использования.

Необходимость контроля после стерилизации (пункт 3) сомнений не вызывает:

- нужно убедиться в том, что весь процесс стерилизации фильтрованием выполнен с неповрежденным фильтром;
- сам контроль целостности уже не повредит продукту.

Пункты 1 и 2 вызывают споры.

Ведущие производители фильтров (например, PALL) и производители утверждают, что проверять целостность фильтра после стерилизации перед использованием после стерилизации (pre-use post sterilization – PUPSIT) бессмысленно и вредно.

Бессмысленно, поскольку современные фильтры надежны и поставляются в стерильной герметичной упаковке. Никому же не приходит голову проверять стерильный шприц перед использованием. Контроль целостности после использования выявляет повреждение фильтра. Это требует отклонения серии, и безопасность продукции не нарушается.

Рассуждения о том, что производителю невыгодно терять серию, если фильтр был поврежден до использования и это лучше определять перед использованием, не теряя се-

рию, - философия. Решение должен принимать, не разработчик нормы, а производитель, сам контроль PUPSIT должен проводиться только в качестве справки.

Вредно, поскольку при контроле PUPSIT фильтр может быть поврежден. Далее будет выполнен процесс наполнения, а последующий контроль это повреждение не выявит. Вот тут – прямой ущерб для безопасности продукции.

Поэтому далеко не все проверяют фильтры до использования. По данным статьи [3] лишь ≈ 10-20 % проверяют фильтры до стерилизации, а на этапе 2 - PUPSIT - менее 5 % [1].

При этом производитель совершенно правильно заявляет, что правила GMP ЕС – документ рекомендательный, им можно пользоваться, а можно и нет. Обязательный документ это директива ЕС по GMP, которая никаких требований к контролю целостности фильтров не содержит.

Некоторые инспекторы с этим соглашаются, некоторые – нет.

Здесь мы сталкиваемся с европейским дуализмом в отношении правил GMP: формально они необязательны, а на деле попробуйте не выполнить и нужно что-то объяснить инспектору, хотя формально инспектор не может обязать выполнять рекомендательные требования.

Такой дуализм хорош для игры в стиле Макиавелли, но в производстве не допустим.

На практике никто голос громко не подает, предпочитают «договариваться».

До 2022 г. приложение 1 не проводило различия в требованиях к контролю фильтров до стерилизации и после нее, до использования. Теперь сделан шаг вперед: требований к контролю до стерилизации нет.

п. 8.87 приложения дает новые требования по сравнению с п. 113 прежней версии приложения 1:

В п. 8.87 есть указание:

...Признано, что проведение PUPSIT не всегда возможно после

Контроль фильтра	Приложение 1 до 2022 г.	Практика в ЕС	Приложение 1 от 22.08. 2022 г.
До использования			
- до стерилизации фильтра	Нет разделения до и после стерилизации.	Не делают, как правило, нет смысла	Не требуется
- после стерилизации фильтра (PUPSIT)	Обязательно, п. 113.	Делают не все, спорят с инспекцией. Резкая критика, в т.ч. от PALL	Требуется, но есть оговорки, когда можно не делать, п. 8.87
После использования		Обязательно	Обязательно

стерилизации из-за ограничений процесса (например, фильтрации очень малых объемов раствора). В этих случаях может применяться альтернативный подход с анализом риска и достижением соответствия за счет методов контроля, которые снижают любой риск в отношении целостности системы фильтрации. При такой оценке риска нужно учесть следующее (перечень не исчерпывающий):

i. Глубокие знания процесса стерилизующей фильтрации и его контроль для сведения к минимуму возможности повреждения фильтра;

ii. Глубокие знания и контроль цепи поставки, включающие: Условия проведения стерилизации по контракту;

Средства транспортирования; Упаковку стерилизующего фильтра для предотвращения повреждения фильтра при транспортировании и хранении;

iii. Глубокие знания процесса, такие как знания:

Специфических характеристик продукции, включая наличие частиц, и существования риска влияния на показатели целостности фильтра, например, возможности изменять результаты контроля целостности и поэтому маскировать обнаружение поврежденного фильтра при контроле целостности после использования;

Стадий предварительной фильтрации и процесса до финишного стерилизующего фильтра, на которых могут удаляться частицы и которые могут способствовать чистоте продукта, до стерилизующей фильтрации.

8.87 также дает указанию по методам контроля целостности фильтров:

... К методам контроля относятся проверка на «точку пузырька», метод диффузионного потока, метод интрузии воды или испытание под давлением.

При организации контроля целостности фильтров нужно иметь в виду ряд факторов. Подробно процессы стерилизующей фильтрации рассмотрены в [2, глава 4].

Существует два вида микропористых фильтров: гидрофильные и гидрофобные.

Гидрофильные фильтры, т.е. смачиваемые водой фильтры, обычно выпускаются из целлюлозы, модифицированного поливинилиденфторида (PVDF) или нейлона и используются для стерилизующей фильтрации водных растворов.

Гидрофобные фильтры, т.е. не смачиваемые водой фильтры, как правило, изготавливаются из тефлона (политетрафторэтилена) и других материалов. Область их применения – фильтрация газов и жидкостей (гидрофобных неводных растворов).

Технологические газы

Принцип фильтрации **технологических газов** (азот, аргон и пр.) и воздуха имеет много общего с фильтрацией жидкостей. При небольших расходах газов для фильтрации используются те же фильтры, что и для жидкостей, например, капсульные фильтры (приложение 1).

Фильтрация газов имеет свои особенности.

Газовый фильтр должен быть

сухим. Высокая эффективность фильтрации газовыми фильтрами достигается, в основном, за счет диффузии малых частиц и их адсорбции мембраной. Максимальный эффект может быть получен при абсолютно сухой мембране. Это основная причина, из-за которой для фильтрации газов преимущественно используются гидрофобные фильтры.

Кроме того, влага блокирует поры фильтра и увеличивает перепад давления на нем. Современные фильтры для газов, как правило, изготавливаются из гидрофобных материалов (гидрофобные мембраны и пр.). Другим способом решения задачи может быть эксплуатация фильтра выше точки росы за счет электрического подогрева фильтра или применения корпуса с рубашкой, в которой циркулирует пар.

Метод контроля на «точку пузырька»

Первым методом контроля целостности фильтров был метод контроля на «точку пузырька» (bubble point test). Затем на его основе был разработан метод диффузии. Контроль целостности может выполняться вне технологического оборудования, либо в нем самом.

Физика метода состоит в следующем:

- фильтр увлажняют водой;

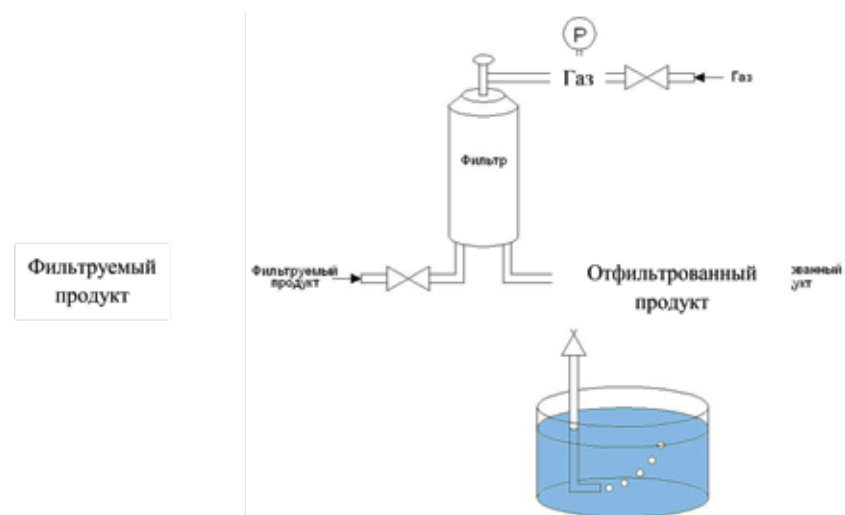


Схема контроля целостности фильтра на «точку пузырька»

- подают на него чистый воздух или другой газ под давлением;

- это давление постепенно повышается;

- по мере повышения давления газа возрастает давление на жидкость, находящуюся в порах фильтрующего материала; большие поры наиболее чувствительны к повышению давления – в какой-то момент давление газа вытолкнет жидкость из поры, и пузырек газа пройдет сквозь фильтр;

- при дальнейшем повышении давления жидкость будет выталкиваться из других, меньших пор, и после фильтра появится струйка пузырьков (рис. 4.2);

- в этот момент регистрируется давление газа.

Давление в «точке пузырька» устанавливается для данного типа фильтров изготовителем.

На месте эксплуатации проверяется, появляется ли струйка пузырьков при давлении ниже паспортного. Если появляется **непрерывная струйка пузырьков**, то фильтр негоден, если нет – его можно эксплуатировать. Речь идет именно о непрерывной струйке. Отдельно взятый пузырек при паспортном давлении не говорит о негодности фильтра.

Если превышено давление и есть струйка пузырьков, то вернуться назад к паспортному давлению нельзя, т. е. нельзя убрать струйку снижением давления. Нужно увлажнить фильтр и начать все сначала.

Метод прост и нагляден, но имеет следующие недостатки:

- появление струйки пузырьков может быть очень чувствительно к повышению давления; если случайно пропустить «точку пузырька» и не уловить момент, при каком именно давлении появилась струйка, то можно либо забраковать хороший фильтр, либо проверку следует начать сначала;

- метод субъективен и основан во многом на квалификации

лица, оценивающего непрерывность струйки пузырьков;

- теоретическая основа метода не в полной мере соответствует действительности, и есть трудности в установлении зависимости между микробной загрузкой и давлением в «точке пузырька» при проведении разрушающего теста на предприятии-изготовителе;

- в больших системах фильтрации, когда площадь поверхности фильтра в одном картридже превышает 1 м², диффузия газа становится значительной и сама может привести к пузырькам; в этом случае трудно оценить причину появления струйки пузырьков – из-за прохождения точки пузырька или из-за диффузии.

Метод диффузии

Физическая основа метода та же, что и метода на «точку пузырька». Он также использует принцип создания заданного давления газа на увлажненном фильтре, но заключение о целостности фильтра делается не на основе визуального наблюдения за появлением пузырьков, а по контролю параметров: объема или давления газа, прошедшего через фильтр.

Оба метода основаны на эффекте **диффузии газа** через увлажненный фильтр: чем выше давление подаваемого газа на фильтр, тем сильнее проявляет-

ся эффект диффузии. Значение этого давления устанавливается предприятием-изготовителем на уровне примерно 80 % от давления в точке пузырька для обеспечения запаса надежности.

При испытании на увлажненном фильтре создается заданное давление, и далее оценивается его целостность по одному из показателей:

- **объему** газа, прошедшего через фильтр;

- **давлению** газа до фильтра.

Метод контроля по объему газа

Схема контроля показана на рис. 4.3. Выходящий из фильтра газ направляется по трубке в измерительный цилиндр, перевернутый вверх дном и опущенный в жидкость.

По шкале цилиндра может быть определен объем прошедшего через фильтр газа. Если он не превышает значения, установленного для данного давления, то фильтр исправен.

Расход газа DT (мл/мин), прошедшего благодаря диффузии через фильтр, определяется по формуле:

$$D_T = D_s \times N_c$$

где

D_s – расход газа, проходящего через один картридж, мл/мин;

N_c – количество картриджей.

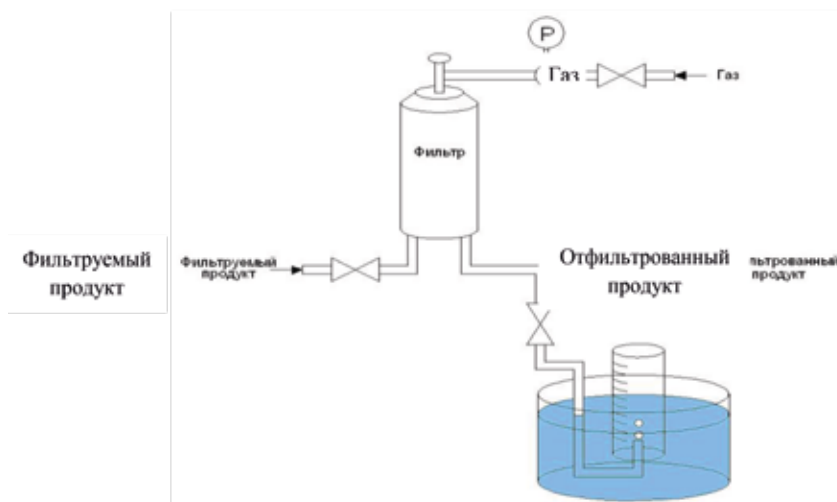


Рис. 4.3. Схема контроля целостности фильтров по объему прошедшего газа

Последовательность операций при проведении контроля по объему газа:

- 1) увлажнить фильтр;
- 2) плавно повышать давление газа на фильтре до значения, указанного в паспорте на фильтр;
- 3) выдержать время стабилизации (указывается изготовителем);
- 4) определить объем прошедшего через фильтр газа по градуированному цилиндру;
- 5) если этот объем больше указанного в паспорте, то фильтр не соответствует требованиям или условия испытаний не были выполнены (температура фильтра не соответствует температуре окружающей среды, мембрана плохо увлажнена и пр.).

Метод контроля по удержанию давления

Этот метод аналогичен рассмотренному выше методу, но контролируемым параметром является давление газа до фильтра (рис. 4.4). В отличие от контроля по объему после увлажненного фильтра не устанавливается ничего, а до фильтра предусматривается сосуд **R** и прецизионный манометр.

Вначале обеспечивается установленное изготовителем давление на фильтре и клапан **K** закрывается. При герметичных клапанах и трубопроводах воздух может выйти из системы только через поры увлажненного фильтра.

Чем эти поры больше, тем воздух будет выходить быстрее и тем быстрее будет падать давление в сосуде **R**.

Это снижение давления оценивается прецизионным манометром в течение определенного интервала времени, рассчитывается скорость снижения давления, и полученное значение сравнивается с паспортным значением. На основании этого



Схема контроля целостности фильтров по давлению

делается вывод о целостности фильтра.

Для испытаний по этому методу изготовители фильтров поставляют также автоматизированные системы контроля целостности фильтров.

Этот метод не нарушает стерильности фильтра и всей сборки. Поэтому он может использоваться для контроля целостности фильтров, установленных в оборудовании.

Метод хорошо работает для больших фильтров и систем фильтрации.

Некоторые изготовители указывают метод диффузии для картриджей с размерами более 23 см, а для меньших картриджей может использоваться метод на «точку пузырька».

Контроль целостности гидрофобных фильтров

Рассмотренные выше методы контроля целостности фильтров основаны на их увлажнении водой. Но для фильтрации газов, как правило, применяются гидрофобные фильтры, не совместимые с водой. Для увлажнения таких фильтров и применения традиционных методов нужно использовать жидкости, которые смачивают гидрофобные материалы, например, этиловый или изопропиловый спирт. Это

сложно и неудобно, поскольку остатки спиртов загрязняют оборудование, могут попасть в продукт, требуется высушивание оборудования и т. д.

Чтобы избежать этого, разработан метод контроля целостности фильтров, использующий явление несовместимости воды с гидрофобными материалами. Этот метод получил название «интрузии воды» – *water intrusion test* (интрузия – внедрение, вторжение, проникновение), патент США 5616828 от 01 апреля 1997 г.

Метод может использоваться на месте эксплуатации без съема фильтра с оборудования, в котором он установлен. В отличие от методов испытаний с использованием спирта он хорошо совместим со стерильным технологическим оборудованием и не требует его обработки после проведения испытаний.

Литература

1. Maik Jornitz, Theodore H. Meltzner. Pre-use/post-sterilization Integrity Testing of Sterilizing Grade Filter: The Need for Risk Assessment - American Pharmaceutical Review, Friday, July 1, 2011, www.americanpharmaceuticalreview.com.
2. Федотов А. Е. Производство стерильных лекарственных средств – М., 2012 г., 400 с.

СИСТЕМЫ ОЧИСТКИ ВОДЫ АКВАЛАБ ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙ И ОПЫТНЫХ ПРОИЗВОДСТВ



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 EN 779-2014, ГОСТ Р EN 1822-2010

фильтрующие камеры (СКФ и ССФ)
для размещения карманных
и складчатых фильтров

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

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

Представительства:
Санкт-Петербург: +7 (999) 231-32-33
Екатеринбург: (343) 286-23-54
Невинномысск: (865-54) 347-54
Узбекистан: +998 90 9249604

Стратегия контроля загрязнений

Введение

В разных местах приложения 1 говорится, что то-то и то-то нужно делать согласно стратегии контроля загрязнений (СКЗ). Это сбивает с толку. То-то и то-то нужно выполнять согласно правилам GMP. Первичны правила, а СКЗ - вторична.

Если же руководствоваться СКЗ, не зная первоисточника, то неизбежно будут сюрпризы: при составлении СКЗ что-то не учли или сказали не так или не в том месте.

Думать, что СКЗ идеальна - наивность.

Нужно смотреть в первичные документы и знать их.

Тогда зачем СКЗ? - Не зачем. Это очередная гора бумаги, отвлекающая от дела. Еще одно подтверждение того, что первоначальный смысл GMP как *Good Manufacturing Practice* искажен и превратился в *Great Mounts of Paper* - Большие горы бумаги.

Они нужны мириадам валидаторов, квалификаторов, верификаторов и прочим махинаторам, безграмотным аудиторам и инспекторам, недобросовестным производителям, которые не знают дела и подменяют его формальными схемами, ничего общего с заботой о качества не имеющим.

Это принципиальная сторона. А как быть практикам, у которых «надзорный» орган требует СКЗ?

Попробуем найти в СКЗ хоть какую, пусть искусственно придуманную, пользу.

Само слово «стратегия» взято для пущей важности, чтобы создать имидж смысла, когда его нет.

Правильнее назвать это «Система контроля загрязнений», тоже СКЗ.

Ее можно оформить в виде таблицы или в другой форме, чтобы свести все в единый документ, без детализации. Это может быть полезно руководству предприятия и всем специалистам, чтобы видеть панораму.

Пример структуры такой СКЗ прилагается.

В СКЗ по приложению 1 нет двух важных видов загрязнений:

- эндотоксинов и
- химических загрязнений.

А их предупреждение не менее важно, чем борьба с частицами и микроорганизмами.

Что понимается под СКЗ?

Стратегия контроля загрязнений - СКЗ (Contamination Control Strategy - CCS):

- Плановый комплекс **видов контроля** микроорганизмов, эндотоксинов/пирогенов и частиц, разработанный **на основе понимания выпускаемого продукта или процесса**, который обеспечивает выполнение процесса и качество продукции.

- **Контроль** может распространяться на параметры и свойства

- **активных субстанций,**
- **вспомогательных веществ** и **материалы** лекарственных средств и компонентов,
- **помещения и оборудование,**
- **условия работы,**
- **внутрипроизводственный контроль,**

- **спецификации** на готовую продукцию и

- связанные с ними **методы и периодичность**

контроля, в т.ч. текущего контроля.

Откуда все эти данные брать?

Ответ дает п. 2. 5 приложения 1.

2.5 В СКЗ должны быть учтены следующие элементы (перечень неисчерпывающий)

i) **проект** предприятия и процессов, включая требуемую документацию;

ii) **помещения и оборудование;**

iii) **персонал;**

iv) **инженерные системы;**

v) **контроль исходных материалов**, включая внутрипроизводственный контроль;

vi) **первичные упаковочные и укупорочные материалы;**

vii) **утверждение поставщиков** основных материалов, исполнителей работ по стерили-

зации материалов и одноразовых систем, а также оказывающих основные услуги;

viii) управление работами, выполняемыми **сторонними организациями**, и контроль доступности информации, передаваемой сторонами, например, стерилизации по договору;

vi) **первичные упаковочные и укупорочные материалы;**

vii) **утверждение поставщиков** основных материалов, исполнителей работ по стерилизации материалов и одноразовых систем, а также оказывающих основные услуги;

viii) управление работами, выполняемыми **сторонними организациями**, и контроль доступности информации, передаваемой сторонами, например, стерилизации по договору;

xiv) системы **текущего контроля** (мониторинга),

xv) **порядок предупреждения** - анализ тенденций, подробные расследования, установление первопричин, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA) и необходимости применения более эффективных методов расследования;

xvi) **постоянное улучшение**, основанное на информации о перечисленных выше факторах.

Откуда берутся данные п. 2.5?

Ответ:

- из нормативных документов;
- проекта и другой документации.

Это первично, а СКЗ вторична.

Этапы разработки

Можно выделить два этапа разработки СКЗ:

- Схема контроля загрязнений;
- Для каждого элемента схемы

- поясняющий документ

Пример схемы контроля загрязнений в табличной форме приведен ниже.

Поясняющие документы даются, при необходимости для каждого элемента схемы с указанием первоисточника.

Предприятие: _____

Адрес: _____

Участок: Производство инфузионных растворов во флаконах

Схема стратегии контроля загрязнений (пример)

№	Наименование	Виды загрязнений			
		Частицы	Микро-организмы	Эндо-токсины	Химические загрязнения
1	Проект предприятия и процессов:	+	+	+	+
	1.1 Проектная документация, разделы:				
	- ТХ	+	+	+	+
	- КЧП	+	+	-	+
	- ОВ	+	+	-	+
	- АОВ	+	+	-	+
	- ЭМ				
	- ВК				
	1.2 Технологический регламент производства _____				
2	Помещения и оборудование:				
	2.1 Чистые помещения	+	+		
	2.2 Вспомогательные помещения	+	+		
	Воздушные шлюзы для персонала (п.4.12а) – Если согласно СКЗ риск загрязнений высок, то отдельные комнаты переодевания вход и выход	+	+		+
	Материальные шлюзы (п.4.12а) ii – перемещение материалов и оборудования, включенных в утвержденный перечень. Не включенные в перечень - согласно СКЗ оценить риск загрязнений, специальная программа дезинфекции и контроль.	+	+		+
	Аттестация чистых помещений и установок для очистки воздуха - п.4.30, п.4.32.....контроль скорости воздуха следует выполнять в соответствии с оценкой риска документально оформленной в СКЗ.				
	Перепад давления – П.4.16 Точки отсчета и перепады давления с учетом их критичности должны быть указаны в СКЗ				
	2.3 Оборудование				
	Реактор приготовления р-ров CIP/SIP				

	Фильтр раствора на 1,2 мкм				
	Стерилизующий фильтр				
	Мойка флаконов				
	Стерилизация флаконов (при наличии)				
	Мойка и стерилизация пробок				
	Мойка и стерилизация колпачков				
	Ламинарная зона (наполнение)				
	Применение RABS или изоляторов следует учитывать в СКЗ – п.4.3				
	Стерилизатор				
	п.7.9 Использование и дезинфекция электронных устройств (моб телефоны, планшеты) должны быть учтено в СКЗ				
3	Персонал				
	Гигиена				
	Состояние здоровья				
	Одежда для чистых помещений				
	Периодичность смены одежды				
	Периодичность смены перчаток				
	Одежда для вспомогательных зон				
4	Инженерные системы				
	Подготовка воды очищенной				
	Отбор проб должен отражать требования СКЗ и включать все точки потребления с заданными интервалами - п.6.13				
	Подготовка воды для инъекций				
	Отбор проб - п.6.13				
	Стоки				
5	Контроль исходных материалов, включая внутрипроизводственный контроль				
	Приемка исходных материалов				
	Отбор проб на складе исходных материалов	+	+		+
	Контроль исходных материалов				
	Карантинное хранение				
	Хранение, склады				
	Допуск в производство				
	Внутрипроизводственный контроль				

6	Первичные упаковочные и укупорочные материалы				
7	Утверждение поставщиков основных материалов, исполнителей работ по стерилизации материалов и одноразовых систем, а также оказывающих основные услуги				
8	Управление работами, выполняемыми <i>сторонними организациями</i> , и контроль доступности информации, передаваемой сторонами, например, стерилизации по договору				
9	Оценка рисков для процесса				
10	Аттестация (испытания) процессов				
11	Аттестация процессов стерилизации				
12	Профилактическое обслуживание - техническое обслуживание оборудования, инженерных систем				
13	Очистка и дезинфекция				
14	Системы текущего контроля (мониторинга)				
15	Порядок предупреждения – анализ тенденций, подробные расследования				
16	Постоянное улучшение, основанное на информации о перечисленных выше факторах				
	Дополнительно				
	Производство	+	+	+	+
	Вспомогательные участки	+			+
	Прачечная	+	+	-	-
	Обращение с отклоненными материалами и продукцией	+	+	+	+

Инженерные системы. Требования приложения 1

По материалам семинара «Производство стерильных лекарственных средств» 26 октября 2023 г.

Якухина В. Д.
главный технолог ООО «Чистые помещения»

Влияние систем на качество стерильной продукции

Инженерные сети, системы, их проектирование, монтаж и обслуживание являются важными элементами производства в фармацевтике. Инспекторы регулирующих органов тратят много времени на изучение конструкции систем водоснабжения, газов, кондиционирования воздуха, их эксплуатации и очистки, а также того, как они влияют на фармацевтические процессы.

Раздел 6 «Инженерные системы»

В новой редакции приложения 1 появился раздел 6 «Инженер-

ные системы», который устанавливает специальные требования к системам:

- подготовки воды;
- пара для стерилизации;
- сжатых газов и вакуума,
- подогрева, охлаждения и гидравлическим системам.

Общие требования

6.1 Вид и объем контроля инженерных систем должен соответствовать риску, связанному с этими системами. **Влияние систем** должно быть установлено путем оценки риска и оформлено документально как часть стратегии контроля загрязнений (СКЗ).

Технологические среды не должны являться источником загрязнений (химических, механических, микроорганизмов...)

6.2 Как правило, к факторам повышенного риска в инженерных системах относятся:

- i. Прямой контакт с продуктом
- ii. Контакт с материалами, которые станут частью продукта;
- iii. Контакт поверхностей, которые будут вступать в соприкосновение с продуктом;
- iv. Другие факторы, которые оказывают прямое влияние на продукт.

6.3 Инженерное оборудова-

Контактирующие – Основные системы, к которым предъявляются требования по качеству

Фактор повышенного риска / Система технологического процесса	Пример системы
Прямой контакт с продуктом	• вода для мойки или ополаскивания, • газы (азот, кислород, аргон, углекислый газ, сжатый воздух, вакуум); • пар для стерилизации продукции
Контакт с материалами, которые станут частью продукта	• Воды для инъекций
Контакт поверхностей, которые будут вступать в соприкосновение с продуктом	• Технологическое оборудование; • трубопроводы, арматура; • газ и пар для очистки и стерилизации оборудования (CIP/SIP)

Не контактирующие - Вспомогательные системы, к которым предъявляются стандартные требования

Система технологического процесса	Пример системы
Нет контакта с продуктом, но оказывают прямое воздействие на ход выполнения критических операций и остальных производственных операций.	• системы непрямого подогрева или охлаждения (заводской пар, вода питьевая и вода техническая, и пр., органические теплоносители) • сжатый воздух для управления КИПиА • вакуум • инертные газы • воздух вентиляционный

ние должно быть сконструировано, установлено, аттестовано, должны быть организованы его эксплуатация, техническое обслуживание и контроль так, чтобы его функционирование **выполнялось в соответствии с требованиями.**

6.4 Следует регулярно проводить анализ тенденций изменения критических параметров инженерных систем, представляющих высокий риск, чтобы убедиться в том, что они по-прежнему работают должным образом.

Какими требованиями? - Требованиями пользователя к качеству технологических сред в этих системах.

Следует:

- установить критические параметры и действия;
- обеспечить контроль качества технологических сред;
- правильная планировка, размещение оборудования и сервисных зон;
- предусмотреть максимально возможное расположение трубопроводов и систем распределения за пределами чистых помещений с исключением застойных зон;
- организовать контроль за работой всех элементов системы;
- обеспечить регулирование и регистрация параметров.

Все системы должны быть рассчитаны и должны обеспечивать бесперебойную и надежную эксплуатацию. Системы не должны работать с максимальной нагрузкой в течение 24 часов. Следует определить потребностей, график потребления, параметры: расходы, давление. Установка резервного оборудования (компрессоры, насосы, байпасы...) позволяют обеспечить гибкое использование, хотя изначально требуются большие капитальные затраты, но при этом снижаются эксплуатационные затраты и обеспечивается надежность работы систем. **Существует опасность: дублирование систем**

(насосов, байпасов) ВДИ приведет к образованию застойных зон с определенными последствиями.

Трубопроводы и фитинги

6.5 Следует вести документацию на инженерные системы в течение всего срока эксплуатации. В ее состав должны входить действующие **чертежи и схемы, перечень материалов и спецификация** на систему. **Как правило, к важной информации относится следующее:**

- i. Направление потока в трубопроводах, уклоны труб, их диаметры и длины.
- ii. Данные о резервуарах и сосудах.
- iii. Данные о вентилях, фильтрах сливах, точках отбора проб и потребления.

Правила не содержат требований к материалам и их исполнению

Влияние материалов очевидно на технологические среды и на продукцию, а также на чистоту в помещениях. Оно влияет на коррозионную устойчивость. В связи с этим предъявляются требования к сварным швам и шероховатости поверхностей.

Требования для технологических сред:

- Выбранный материал должен соответствовать применимым средам, нормам, экологическим требованиям, условиям безопасности, выполнению требований, экономичности конструкции и другим параметрам, которые могут оказать влияние на работу;
- Внутренняя поверхность должна быть гладкой, что сводит к минимуму сопротивление трению, обеспечивая равномерный поток жидкостей и снижая энергозатраты на насосы и компрессоры, снижается рост биопленки;
- Обоснованность размеров и однородность бесшовных труб обеспечивают точный и пред-

сказуемый расход жидкости, позволяя точно контролировать дозировку, смешивание и время реакции. Такой уровень контроля имеет решающее значение для поддержания качества продукции и соответствия нормативным требованиям.

- Бесшовные трубы играют жизненно важную роль в поддержании чистоты и стерильности этих сред (снижается рост биопленки).

Требования к помещениям

- Отсутствие сварных швов устраняет потенциальные источники твердых частиц или роста микробов, снижая риск перекрестного загрязнения;
- Гладкие поверхности бесшовных труб легче дезинфицировать, гарантируя, что сами трубы не станут источником загрязнения в чистом помещении.
- Технологическое оборудование и системы должны быть оснащены арматурой в гигиеническом исполнении. ВОЗ также указывает, что следует избегать резьбовых соединений труб.

Системы подготовки воды

Наиболее важной средой в производстве стерильной продукции является вода для инъекций (ВДИ). Она не только является основным компонентом многих рецептур, но и используется для окончательной промывки технологического оборудования, деталей, контактирующих с продуктом, посуды и компонентов.

Методы получения ВДИ

Ранее в Европе существовал только один метод получения ВДИ – дистилляция.

В 2016 г. была пересмотрена монография Европейской Фармакопеи (Ph.Eur.) «Вода для инъекций» (WFI) (0169). Рабочая группа по водным ресурсам пришла к выводу, что имеются доказательства в поддержку пересмотра монографии, в которой предлагается учитывать текущую произ-

водственную практику с использованием методов, отличных от дистилляции для получения воды инъекционного качества.

Монография была пересмотрена, чтобы **включить, в дополнение к дистилляции, обратный осмос (RO) в сочетании с подходящими методами для производства WFI.**

В монографии WFI 0169 говорится:

Вода для инъекций получается из воды, соответствующей требованиям к воде, предназначенной для потребления человеком, установленным компетентным органом, или из очищенной воды.

Она может производиться одним из способов:

- дистилляция в аппарате, детали которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла и который оснащен эффективным устройством для предотвращения попадания капель;
- процесс очистки, эквивалентный дистилляции. Подходит обратный осмос, который может быть одноступенчатым или двухступенчатым в сочетании с другими подходящими методами, такими как электродеионизация, ультрафильтрация или нанофильтрация.

Основные положения этой монографии включены в новую редакцию приложения 1.

В монографии имеется требование – надзорный орган должен быть уведомлен о выбранном методе получения воды.

Вернемся к разделу 6 новой редакции приложения 1.

П.6.7 Приложения 1 – Приготовление воды должно выполняться в соответствии с действующей фармакопеей

П.6.10 Приложения 1 ВДИ следует готовить методом дистилляции или с применением

другого процесса очистки, который эквивалентен дистилляции. Этот процесс может включать обратный осмос в сочетании с такими методами как электродеионизация, ультрафильтрация или нанофильтрация.

Для всех методов производства необходим правильный контроль работы и техническое обслуживание системы.

Вода для инъекций хранится и распределяется в условиях, предназначенных для предотвращения роста микроорганизмов и предотвращения любого другого загрязнения.

Каковы основные элементы, которые следует учитывать при проектировании системы получения ВДИ с обратным осмосом?

Конструкция системы должна быть спроектирована таким образом, чтобы свести к минимуму риск микробиологического загрязнения и распространения. Нанофильтрация, электродеионизация, термическая дезинфекция, озонирование, УФ-обработка и микрофильтрация должны быть рассмотрены на этапе проектирования, чтобы гарантировать качество производимой воды, тем самым защищая мембрану, сводя к минимуму разрушение мембраны и способствуя минимизации рисков, связанных с размножением микробов и образованием биопленок.

Проблемы, связанные с использованием обратного осмоса

Основные проблемы, связанные с использованием методов, не требующих дистилляции - обратного осмоса для производства ВДИ, **связаны с микробиологическим качеством производимой воды**, а также с существующими механизмами контроля для минимизации рисков, связанных с размножением микробов и/или побочных продуктов (например, эндоток-

синов, экзотоксинов) на протяжении всего процесса. **Системы RO обычно работают при температуре окружающей среды и, как таковые, обеспечивают идеальную среду для образования биопленки.** Известно, что биопленки трудно удалить, поскольку они защищают содержащуюся внутри флору от воздействия сдвигающих сил и дезинфицирующих химикатов. Кроме того, не полностью удаленные биопленки приводят к быстрому повторному росту и размножению, а также повышают вероятность появления микробиологических побочных продуктов по всей системе.

Должно быть доказано, что обратный осмос в сочетании с применяемыми подходящими методами эквивалентен или лучше дистилляции.

Санитарная обработка

6.12 Для предотвращения образования биопленок следует проводить стерилизацию, дезинфекцию или регенерацию систем подготовки воды по утвержденному графику и при принятии мер при превышении допустимых пределов или требований спецификации. После дезинфекции системы подготовки воды ее следует промыть аттестованным методом. После дезинфекции (регенерации) следует выполнить анализ воды. Результаты химического анализа должны быть утверждены до возобновления использования системы и должно быть проверено соответствие результатов микробиологического контроля (контроля эндотоксинов) требованиям спецификации, которые должны быть утверждены до сертификации (выпуска в реализацию) серии, для которой использована вода из системы

Контроль качества. Стратегия контроля

Должна быть разработана и задокументирована надежная стратегия контроля

6.13 Следует проводить регулярный химический и микробиологический анализ систем подготовки воды для подтверждения соответствия требованиям. Уровни предупреждения должны быть основаны на данных первоначальной аттестации и затем следует проводить их периодическую оценку на основе данных повторной аттестации, текущего контроля и анализа. Этот анализ позволяет обнаружить отрицательные тенденции в работе системы. **Пробы** должны отбираться во всех точках подключения и потребления с заданной периодичностью. Отбор проб должен отражать требования СКЗ и включать все точки потребления, с заданными интервалами, чтобы обеспечить представительность проб воды на регулярной основе. **Планы отбора проб** должны быть основаны на данных аттестации и учитывать возможные наихудшие точки отбора проб и предусматривать **отбор не менее одной представительной пробы каждый день** для воды, используемой в производстве.

Обязательным требованием является надежный **план отбора проб**.

6.15 В системах подготовки ВДИ следует предусматривать непрерывный контроль таких параметров как **общий органический углерод** (Total Organic

Carbon, TOC) и **проводимость**, поскольку они дают лучшую оценку работы всей системы, чем отдельные отборы проб. Места размещения сенсоров следует определять на основе оценки риска.

Для информации приводим «Вопросы и ответы», опубликованные ЕМА

Общий органический углерод

Контрольно-измерительные приборы ТОС «на линии» должны рассматриваться как часть стратегии контроля и располагаться в различных местах системы водоснабжения RO в соответствии с принципами управления рисками качества. Расположение онлайн-ТОС должно основываться на оценке риска.

Соответствующие уровни оповещения должны быть установлены на основе данных, полученных во время работы системы на всех этапах квалификации, и соизмеримы с эксплуатационными возможностями системы.

Требуется проводить регулярный анализ данных ТОС с принятием соответствующих мер в связи с неблагоприятными тенденциями или при обнаружении неконтролируемых сигналов.

Системы подготовки пара

Чистый пар используется в фармации, где пар или его кон-

денсат находятся в непосредственном контакте с продуктом.

Пар должен подаваться сухим, насыщенным и свободным от привнесенного воздуха и **не являлся источником загрязнения**. Конденсат должен отвечать требованиям ФС на ВДИ.

Требование к химической чистоте - это прежде всего то, что отличает чистый пар от заводского.

Чистый пар вырабатывается в специальном парогенераторе.

Качество пара в соответствии с заданными пределами химических загрязнений и эндотоксинов должно обеспечиваться конструкцией генератора чистого пара, подтверждено при аттестации и поддерживаться в эксплуатации.

6.17 говорит об отборе проб чистого пара.

Обычно перед генератором и после него имеется асептическое устройство для отбора проб, позволяющее проводить отбор проб на наличие эндотоксинов.

Конденсат создает риск размножения микроорганизмов и снижает эффективность стерилизации. Для обеспечения эффективного удаления конденсата во всех нижних точках трубопровода и с определенным интервалом в 30 м должны быть установлены конденсатоотводчики. Трубопроводы пара должны быть на-

Что следует учитывать	Что оценивается
Мониторинг питательной воды	Сезонные или непредвиденные изменения качества, которые могут негативно повлиять на возможности системы предварительной очистки или привести к значительному увеличению загрязнения мембран.
Мониторинг после предварительной обработки	Может помочь в проверке удовлетворительной работы оборудования и служить заблаговременным предупреждением о деградации систем предварительной обработки.
Мониторинг мембраны RO и ультрафиолетовых ламп после установки	Может помочь в обнаружении поврежденных мембран или необходимости замены УФ-лампы.
Мониторинг после заключительной стадии очистки для проверки приемлемого качества воды перед подачей в резервуар для хранения.	Анализаторы ТОС часто устанавливаются на обратном контуре распределительной системы перед рециркуляцией обратно в резервуар для хранения.

Место отбора проб	Контролируемый параметр
Ввод исходной воды в парогенератор	Эндотоксины (чтобы свести к минимуму вероятность всплесков высокого содержания эндотоксинов в системе чистого пара)
Чистый пар из парогенератора	• Эндотоксины • Неконденсируемые газы • Степень сухости пара • Пр.

клонены к месту использования на 1:100, следует предотвратить провисание. Любая встроенная арматура должна установлена таким образом, чтобы предотвращать скопление конденсата.

Для систем ферментеров, в которых выращиваются рекомбинантные или патогенные организмы, где существует вероятность загрязнения, конденсат следует подавать в резервуары для уничтожения.

Системы сжатых газов и вакуума

6.18 Сжатые газы, которые могут вступать в прямой контакт с продуктом или поверхностями первичной упаковки, должны иметь **требуемую химическую и микробиологическую чистоту и чистоту по частицам**. Следует задать значения всех параметров, включая содержание масел и воды с учетом назначения и типа газа, конструкции системы приготовления газа и, если нужно, требования действующей фармакопейной статье или требованиям к качеству продукции.

Сжатые газы: сжатый воздух, азот, кислород, углекислый газ и пр.

6.19 Газы, используемые в асептическом производстве, должны пройти через стерилизующие фильтры (с номинальным размером пор не более 0,22 мкм) в точке потребления. Если фильтр используется для производства серии (например, для фильтрации газа в процессе асептического наполнения) или как вентиляционный фильтр в резервуаре, то **следует прове-**

рять его целостность и результаты рассматривать при сертификации/выпуске серии.

Следует стерилизовать все трубы после финишного стерилизующего фильтра. Если газы используются в процессе производства, то следует периодически проверять их микробиологическую чистоту в точке потребления.

Сжатый воздух следует контролировать по следующим параметрам:

Масло

Влажность (точка росы)

Давление

Чистота по механическим частицам

Микробиологическая чистота/стерильность

Конструкционными материалами обычно является нержавеющая сталь, а трубопроводы и фитинги должны быть пригодны для периодической стерилизации паром.

Сжатый воздух обычно подается безмасляными компрессорами, чтобы свести к минимуму возможные загрязнения, и часто обрабатывается осушителем, чтобы исключить возможность образования конденсата в трубопроводах, который мог бы стать источником загрязнения.

Азот подается от баллонов или генераторов азота. Аргон и углерод диоксид также использовался в качестве инертирующих газов, в то время как пропан или природный газ могут потребоваться для герметизации ампул.

Следует позаботиться о том, чтобы воздухозаборник не находился непосредственно рядом с источниками паров растворителя или продуктов горения.

Наиболее распространенными

загрязнениями в сжатом воздухе являются твердые частицы, вода и масла. Они оказывают влияние друг на друга внутри трубопроводов системы обеспечения сжатым воздухом. Например, твердые частицы в присутствии масла или воды образуют агломераты. Могут образовываться эмульсии, а также происходить осаждение или конденсация (паров масел или водяного пара).

Качество сжатого воздуха должно соответствовать ГОСТ ИСО 8573-2016 «Загрязнения и классы чистоты»

Класс чистоты пробы сжатого воздуха следует определять по следующим стандартам:

- содержание масел в виде аэрозолей — по ИСО 8573-2;
- контроль влажности — по ИСО 8573-3;
- содержание твердых частиц — по ИСО 8573-4;
- содержание паров масел и органических растворителей — по ИСО 8573-5;
- контроль загрязнения газами — по ИСО 8573-6;
- контроль загрязнения жизнеспособными микроорганизмами — по ИСО 8573-7;
- контроль загрязнения твердыми частицами по массовой концентрации — по ИСО 8573-8;
- содержание воды в жидкой фазе — по ИСО 8573-9.

Проверка микробиологической чистоты выполняется с помощью ротаметра с фильтром 0,22 мкм 0,45 мкм. Объем пробы 1000 л. Фильтр с пробой помещают на питательную среду (бактерии, дрожжи, плесень). Инкубируют и подсчитывают КОЕ/м³.

Смысл и бессмыслица нового приложения 1

Статья была представлена в журнал "Cleanroom technology" и английский текст был опубликован в выпуске August, 2023, этого журнала под заголовком "What's wrong with Annex 1"

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

Новое приложение 1 к правилам GMP ЕС было утверждено в августе 2022 г. после очень долгого периода обсуждений. Естественно ожидать, что новое в нормативных требованиях является шагом вперед в обеспечении качества лекарственных средств.

Но так ли это?

Мы наблюдаем взрыв семинаров и конференций, на которых излагаются изменения в приложении 1 без глубокого объяснения их. Но если посмотреть глубже, то мы видим нелепости в требованиях к чистым помещениям. Жаль, что те, кто делал изменения, игнорировал исследования, опубликованные в [1; 2] и представленные PDA комиссии по GMP.

Есть ли что-то полезное в изменениях или они лишены смысла и даже вредят качеству продукции?

Рассмотрим несколько вопросов в отношении чистых помещений:

- пределы для частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм;
- сравнение классификация и мониторинга (текущем контроле) чистых помещений;
- обязательное требование к блокировке дверей и угроза безопасности;
- другое.

1. Таблицы по концентрации частиц

Пределы концентрации аэрозольных частиц изменялись несколько раз в предыдущих изданиях приложения 1 [1]. В новом приложении сделан следующий виток изменений и разделены пределы для концентраций при классификации и мониторинге (таблицы 1 и 5). Нумерация таблиц соответствует приложению 1.

Таблица 1: Предельно допустимые концентрации частиц для классификации

Зона	Пределы концентраций частиц ≥ 0.5 мкм/м ³		Пределы концентраций частиц $\geq 5,0$ мкм/м ³	
	Оснащенное состояние	В эксплуатации	Оснащенное состояние	В эксплуатации
A	3 520	3 520 ^a	Не задано ^(a)	Не задано ^(a)
B	3 520	352 000	Не задано ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Не задано ^(b)	29 300	Не задано ^(b)

а) Может выполняться классификация, включая частицы 5,0 мкм, если это указано в СКЗ (стратегии контроля загрязнений) или следует из тенденций предыдущего периода.

б) Пределы для зон D в эксплуатации не заданы. Производителю следует задать пределы в эксплуатации на основе оценки рисков или текущих данных, если требуется.

Таблица 5. Максимально допустимые концентрации частиц при текущем контроле

Зона	Пределы концентраций частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм/м ³		Пределы концентраций частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм/м ³	
	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Не установлен ^{a)}	29 300	Не установлен ^{a)}

а) предел для зон D в эксплуатации не установлен. Производителю следует установить пределы в эксплуатации на основе анализа рисков и данных текущего контроля, если это требуется.

Эти таблицы порождают интересные вопросы.

2. Пределы для частиц $\geq 5,0$ мкм

Эта проблема обсуждалась автором статьи в "Cleanroom Technology" не так давно [1]. В статье показано, что одновременный контроль концентраций аэрозольных частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм абсолютно не имеет смысла по нескольким причинам.

Точка MPPS и эффективность фильтров

Эффективность воздушных фильтров очень сильно зависит от размеров частиц из-за явления, связанного с размером наиболее проникающих частиц - MPPS (Most Particles Penetrating Size). Приближенными к этой точке являются размеры частиц от 0,3 до 0,5 мкм для HEPA фильтров¹⁾. Таким образом, размер 0,5 мкм представляет наихудший случай (из двух размеров 0,5 и 5,0 мкм), поскольку при размере частиц 0,5 мкм эффективность фильтра будет меньшей. Для частиц с большими размерами эффективность растет очень быстро. При размерах частиц $\geq 5,0$ мкм эффективность становится большей на много порядков. Если фильтр проходит по эффективности для частиц 0,5 мкм, то он пройдет для частиц 5,0 мкм с большим запасом и опасность появления частиц с размерами 5,0 мкм будет ничтожна.

Это свойство фильтров было четко объяснено в стандарте 1822-1 только в 1990-х годах [3]. Вот почему оно не было понятно для широкой аудитории в 1980-х годах, когда появились требования GMP ЕС к чистым помещениям.

То, что было простительно раньше, непростительно сейчас.

¹⁾ Имеется в виду контроль целостности фильтров на месте монтажа. Размеры искусственного аэрозоля при таком контроле составляют 0,3 – 0,5 мкм. Размер частиц в точке MPPS обычно находится в пределах 0,15 - 0,2 мкм. В этой точке проверяется целостность фильтров на предприятии-изготовителе.

Различия в требованиях Европы и США

Требования FDA США и ЕС к размерам частиц различаются:

- в ЕС установлены пределы как для частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм, так $\geq 5,0$ мкм,
 - в FDA США установлены только для $\geq 0,5$ мкм.
- Означает ли это, что лекарственные средства в США хуже, чем в Европе?

Кто-нибудь может привести хотя бы один пример?

Нет! Ни одного свидетельства нет!

Это могло быть предметом дискуссии в 1980-х годах, когда нормы GMP ЕС и США только появи-

лись. Но теперь, после 40 лет опыта работы, этот предмет отсутствует.

Настало время четко заявить, что предел $\geq 5,0$ мкм является догмой, которая должна быть убрана.

Некоторые специалисты говорят, что частицы $\geq 5,0$ мкм могут нести микроорганизмы, поэтому их контроль способствует обеспечению микробиологической чистоты. Другие говорят, что люди выделяют большие частицы, которые могут оседать на продукции, не удаляются из чистого помещения и не проходят дальнейшей фильтрации (в случае рециркуляции воздуха).

Но актуальность таких событий не отмечена практикой и может расцениваться только как кабинетное суждение.

Критические и некритические зоны

Контроль частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм лишен смысла. Но если его проводить, то следование фундаментальным принципам обязательно. Здесь мы снова видим путаницу.

Пределы для частиц $\geq 5,0$ мкм/м³ заданы для зон С и D и не заданы для зон А и В. **Таким образом, критические зоны А и В можно не контролировать**, а второстепенные зоны С и D контролировать надо!

Это насилие над здравым смыслом и реальной практикой. **Требования к критическим зонам должны быть более жесткими, чем к второстепенным.**

Как насчет заботы о качестве?

Предел 29 для частиц $\geq 5,0$ мкм

До 2008 г. действовал предел 1 частица $\geq 5,0$ мкм в 1 м³ воздуха. Затем его заменили на 20 частиц для зон А и 29 частиц для зон В. Это явилось следствием гармонизации приложения 1 и стандарта ИСО 14644-1 без понимания сути дела. Требования приложения 1 от 2022 г. стали еще слабее, **установив предел 29 частиц как для зон А, так и для зон В.**

Но это на один-два порядка слабее, чем в приложении 1 до 2008 г.!

Важно отметить, что соответствие старому пределу «1 частица $\geq 5,0$ мкм/м³ воздуха» было достигнуто 30 и более лет назад для **«хороших чистых помещений»**. Нет никакой причины делать его слабее. Возможно, кто-то защищает такой слабый предел в интересах **«плохих чистых помещений»**, но этот аргумент должен быть исключен, особенно для производства стерильной продукции.

Главное требование к лекарственным средствам – их качество.

Для этого сами нормативные документы должны быть высокого качества!

Как видим, приложение 1 движется в противоположном направлении.

Как насчет ответственности?

Может ли общество доверять органам, которые утверждают такие нормы?

Проблемы счета частиц

Частицы с размерами 5,0 мкм вызывают большие проблемы при классификации чистых помещений и мониторинге в связи с объемом проб (необходимостью сбора достаточных статистических данных) и оседанием крупных частиц на стенках трубок.

Формы таблиц

Новое приложение 1 дает формы таблиц, отличающиеся от прежних.

До 2022 г. состояния чистых помещений были во второй строке таблицы, пороговые размеры частиц – в третьей. Теперь мы видим противоположную картину: их поменяли местами.

Кто-то может искать смысл в этой перемене, думая, что изменения без смысла в нормативных документах недопустимы. К сожалению, смысла нет. Простые изменения в расположении символов и параметров могут приводить к путанице и недопониманиям на практике. Они увеличивают риски в самой ненадежной и чувствительной среде – людях.

Основная цель GMP – обеспечивать качество и снижать риски снова поставлена под удар.

3. Испытания при пуске и текущий контроль

Приложение 1 разделяет требования к испытаниям при пуске чистых помещений и при текущем контроле (мониторинге). И сделано это очень интересным образом.

В некотором смысле приложение 1 делает шаг вперед в отношении частиц $\geq 5,0$ мкм. Оно отменило это требования для испытаний зон А и В при классификации (пусконаладочных испытаниях или аттестации). В то же время оно оставило текущий контроль по этим частицам. Таким образом, новое приложение устанавливает к текущему контролю более подробные и жесткие требования, чем к первоначальным испытаниям (аттестации).

Фундаментальное правило (рис. 1) говорит: «Объем первоначальных испытаний всегда должен быть больше (шире), чем при текущем контроле». В противном случае нарушение можно пропустить в самом начале и обнаружить его только при текущем контроле.

Приложение 1 игнорирует это правило.

Возможна ситуация, когда опасный дефект остается скрытым из-за непредусмотренных испытаний при пуске. Но этот дефект будет обнаружен при текущем контроле. Это потребует изме-

Объемы испытаний при пуске и текущем контроле		
	Нормальная практика	Приложение 1
Пуск	Больше	Меньше
Текущий контроль	Меньше	Больше

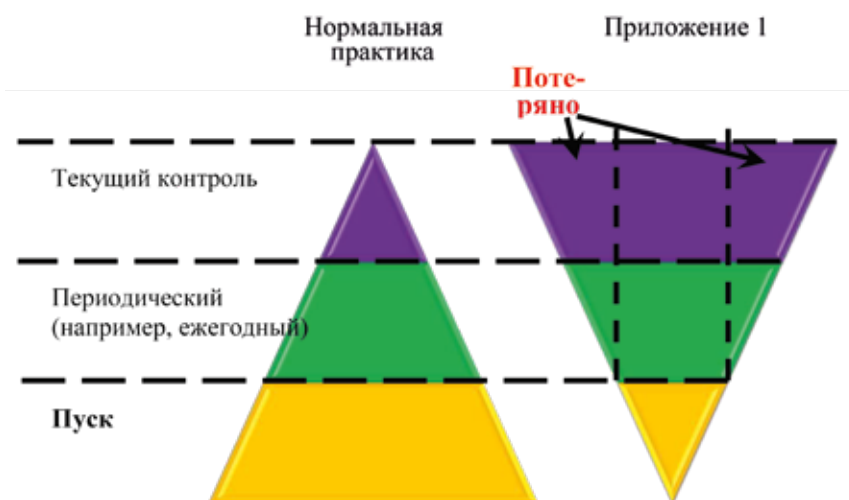


Рис. 1. Соотношение между объемами испытаний при пуске и текущем контроле

нений в проекте (конструкции) и производство окажется в трудном положении.

4. Блокировка дверей

Предыдущее приложение 1 допускало «систему блокировки или визуальный и/или звуковой сигнал для предупреждения открывания более чем одной двери одновременно». Теперь приложение 1 требует «блокировку дверей» как обязательную. Но это **грубое насилие над требованиями безопасности персонала**, когда безопасность должна быть первым приоритетом. Это может привести к тяжелым последствиям, рассмотренным ниже.

Ситуация 1: человек не может выйти из чистого помещения в экстренном случае, если система блокировки неисправна. По сути, человек окажется в мышеловке. Чрезвычайная ситуация для людей необычна, и они легко поддаются панике, а эвакуация должна произойти быстро. Барьеров типа блокировки дверей НЕ ДОЛЖНО БЫТЬ!

Ситуация 2: она противоположна ситуации 1. Экстренного случая нет, но в помещении находится только один человек. Он или она могут почувствовать себя плохо, открыть внутреннюю дверь и потерять сознание. Поскольку наружная дверь заблокирована, может потребоваться время, чтобы разрешить ситуацию. Оно может превысить время, необходимое для спасения человека. Это реальный случай, который имел место на одном из предприятий. Он указывает: **требование обязательной блокировки дверей недопустимо!**

5. «Научное обоснование»

Приложение, п. 4.1 говорит: *«Текущий контроль (мониторинг) должен быть научно обоснован. Он должен давать эффективную оценку состояния окружающей среды в чистых помещениях, воздушных шлюзах и передаточных камерах».*

Комментарии:

- Как отличить «научную обоснованность» от «обоснованности ненаучной»?

- Означает ли это, что следует заказывать исследование у компании/лица, которые относят себя к «ученым»?

- Как отличить «эффективную оценку» от «оценки в соответствии со стандартами» и кто докажет эту «эффективность»?

Похоже, эта игра в слова означает лоббирование

интересов многочисленных консультантов, которые создают источник доходов путем принятия таких «норм».

Эта игра в слова опасна. Она может заменить тщательную, профессиональную, реально полезную, но не «научную» работу следующим витком псевдо-GMP, известных как “Great Mounts of Paper” - «Большие горы бумаги».

Подмена реальной работы имиджем в «научной» оболочке – практика не хорошая.

6. Заключение

Приложение 1-2022 содержит ряд полезных нововведений, например, в отношении персонала.

Но в нем есть абсолютно неприемлемые пункты, касающиеся помещений, классификации и мониторинга. Одни повторяют старые догмы, другие делают эти догмы еще хуже. Некоторые требования бессмысленны или переворачивают дело с ног на голову и противоречат науке и практике.

Это означает, что приложение 1-2022 неудовлетворительно и подлежит пересмотру, например:

- пределы для частиц $\geq 5,0$ мкм должны быть, наконец, исключены как для этапов пуска (аттестации, классификации), так и для текущего контроля;

- обязательное требование о блокировке дверей должно быть исключено и принятие решения о ней должно быть отдано производственному, как это было ранее;

- лозунги типа «научный подход» должны быть исключены.

В данной статье мы не затрагиваем такие «новшества» как Стратегия контроля загрязнений - CCS (Contamination Control Strategy). Ничего полезного они не приносят и лишь создают имидж «науки», отвлекая внимание от реальной заботы о качестве.

Библиография

1. Fedotov A. “A story of particles ≥ 5.0 μm in Annex 1 and ISO 14644-1 classification origin”- *Cleanroom Technology* – January 2022.

2. FDA and EU GMP Annex 1 “Differences in Cleanroom Specifications. Is it time to eliminate them?”- Regulatory Focus. Fedotov A. July 2019. Regulatory Affairs Professionals Society.

3. EN 1822-1:2009 High efficiency air filters (EPA, HEPA and ULPA) — Part 1: Classification, performance testing, marking.

New guideline on Hospital Ventilation

Новое руководство по вентиляции в больницах

Общие требования операционных и изоляторов

Перевод извещения R3 Nordic

Редакция журнала благодарит ассоциацию R3 Nordic за разрешение на перевод и публикацию данного извещения

R3 Nordic рада сообщить о публикации нового руководства по вентиляции в больницах

Руководство подготовлено группой экспертов Nordic из Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции, которые имеют накопленный в течение десятилетий международный опыт в этой области. В течение нескольких лет было достигнуто общее понимание авторами этого документа о твердой основе для проектирования вентиляции в больницах, который в настоящее время опубликован в данном общем руководстве для скандинавских стран.

Это руководство дает прочную основу для проектирования, а также проверки технических характеристик систем вентиляции. Оно также дает рекомендации для пользователей по оценке фактических значений критических параметров внутри помещений, а также обеспечении качества на протяжении всего периода эксплуатации систем.

Руководство содержит основные требования по проектированию систем вентиляции, применяемых в больницах. В руководстве подчеркнуто, что оно отражает лучшую практику в своей области на время публикации. Опубликованное руководство находится под непрерывным контролем со стороны секции R3 Nordic, что позволяет придать ему живой характер, включать новые достижения и обеспечивать обратную связь с практикой.

Мы отмечаем вклад специалистов Дании Flemming Malcho, Jan Mottlau; Финляндии Kim Hagström, Jukka Vasara; Норвегии Kari Solem Aune и Швеции Bengt Ljungqvist, Berit Reinmüller.

Полный текст документа может быть загружен из <https://r3nordic.org/guidelines/>

R3 Nordic

Ассоциация R3 Nordic работает в области распространения знаний и связей между отдельными лицами и организациями, занимающимися техникой чистых помещений в Скандинавских странах. В дополнение к обучающим семинарам, ассоциация организует ежегодные симпозиумы и выставки по технологии чистоты (чистоте и чистым помещениям). Ассоциация является членом ICCCS (International Confederation of Contamination Control Societies – Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений) и имеет соглашение о сотрудничестве с ESPC (European Sterile Products Confederation – Европейской конфедерации по стерильной продукции), PDA (Parenteral Drug Association – Ассоциацией по парентеральным лекарственным средствам), и, в числе других – с Парентеральным обществом – PS Великобритании, ассоциациями АЗР (Франция) и AEFI (Испания).

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

16.06.2023 № 47

Руководителю Росздравнадзора
Самойловой А. В.

109012, Москва, Славянская площадь, д.4,
стр.1

Уважаемая Алла Владимировна!

Росздравнадзором внесены в реестр медицинских изделий следующие системы, не являющиеся медицинскими изделиями:

- Комплекс оборудования для помещений лечебных учреждений, отнесенных нормативными документами к категории чистых КЧП-01-«АМС» по ТУ 9451-001-21504-087-03, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13 мая 2019 года № РЗН 2014/1475, производитель ЗАО «АМС», г. Миасс;

- Комплекс оборудования для чистых и особо чистых помещений лечебно-профилактических учреждений КОЧ «Ламинар-С», регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 18 марта 2010 года № ФСР 2010/0715; производитель ЗАО «Ламинарные системы», г. Миасс;
- Система водоподготовки для гемодиализа «Аквабосс» (Aquaboss) с принадлежностями от 02.04.2020 № ФСЗ 2012/11801.

В связи с этим довожу до Вашего сведения следующее:

1. Указанные системы не являются медицинскими изделиями, поскольку не содержат ни одного признака медицинских изделий. Исчерпывающее определение термину «медицинские изделия» дано в Федераль-

ном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 38:

Медицинские изделия: Любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия, применяемые в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также вместе с другими принадлежностями, необходимыми для применения указанных изделий по назначению, включая специальное программное обеспечение, и предназначенные производителем для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека, проведения медицинских исследований, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности, функциональное назначение которых не реализуется путем фармакологического, иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека.

2. Чистые помещения

Термин «чистое помещение» установлен ГОСТ Р ИСО 14644-2017, п. 3.1:

чистое помещение (clean-room): Помещение, в котором

контролируется концентрация аэрозольных частиц и которое спроектировано, построено и эксплуатируется так, чтобы свети к минимуму поступление, выделение и удержание частиц в нем.

В лечебных учреждениях применяются те же конструкции чистых помещений с инженерным оборудованием, что и в других областях применения от электроники до пищевой промышленности.

Это следует из описания комплекса оборудования для чистых помещений лечебных учреждений (Инструкция КЧП-1-«АМС»-353 РЭЗАО «Асептические системы», ООО «Миасский завод медицинского оборудования», представленная в ФГБУ «РНИИ-ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России и др.

То же относится к системам КОЧ «Ламинар С».

3. Системы подготовки воды:

- для них также отсутствует медицинская цель применения;
- принципиальным фактором является то, что расфасованная в емкости вода (например, вода для гемодиализа) является медицинским изделием (МИ), а оборудование, на котором ее получают, является средством производства МИ, а не самим МИ. Тем не менее, сложившаяся практика допускает, что производитель оборудова-

ния может «выдать» свое изделие за МИ;

- система подготовки воды не является изделием, которое можно применить в готовом виде или собрать на месте. Система подготовки воды является сложной системой, состав и характеристики которой зависят от многих факторов, например, качества исходной воды, требований к воде, объему потребления, конфигурации системы хранения и распределения воды;

- из-за этого система подготовки воды для конкретного объекта является индивидуальной, требует разработки самостоятельного проекта, монтажа и испытаний на объекте;

- невозможно провести испытания системы подготовки воды на предприятии-изготовителе (что является признаком термина «изделие»); эти испытания проводятся на объекте эксплуатации;

- получить воду заданного качества недостаточно; нужно создать систему ее хранения и распределения с учетом планов помещений, объема производства, расположения точек потребления воды и др. Сделать это однообразно (как для изделия) невозможно. Нужны индивидуальные решения для конкретного объекта.

Особой опасностью регистрации системы подготовки воды как МИ является то, что система, имеющая регистрационное удостоверение, может не соответствовать предъявляемым к ней требованиям, но заказчики вынуждены ее приобретать.

4. Неправомерное отнесение Росздравнадзором технических систем к медицинским изделиям, которыми они не являются, представляет собой **общественную опасность**, поскольку:

- способствует недобросовестной конкуренции;
- создает основу для уклонения от уплаты налогов;
- допускает на рынок изделия низкого качества, блокируя хорошие изделия.

При этом добросовестные производители, не прибегающие к сомнительным уловкам, находятся в проигрышном положении, несмотря на высокий уровень своих изделий. В результате заказчики вынуждены приобретать продукцию низкого качества, но имеющую регистрационное удостоверение.

На медицинские изделия действует нулевая или сниженная ставка НДС.

Преднамеренное искажение данных ставит не только цель недобросовестной конкуренции. Оно ставит цель необоснованного применения льготной схемы налогообложения (освобождение от уплаты НДС), уклонения от уплаты налогов (ст. 199 УК РФ) и является нарушением норм антимонопольного законодательства.

Все это имеет признаки коррупционной цепи, звеном которой, преднамеренно или нет, является Росздравнадзор.

Сказанное было опубликовано в журнале «Технология чистоты» № 4/2021 (прилагается).

В связи с изложенным пред-

лагаем исключить из реестра медицинских изделий:

- комплекс оборудования для помещений лечебных учреждений, отнесенных нормативными документами к категории чистых КЧП-01-«АМС» по ТУ 9451-001-21504-087-03, регистрационное изделие на медицинское изделие от 13 мая 2019 года № РЗН 2014/1475;

- комплекс оборудования для чистых и особо чистых помещений лечебно-профилактических учреждений КОЧ «Ламинар-С», регистрационное изделие на медицинское изделие от 18 марта 2010 года № ФСР 2010/0715; производитель ЗАО «Ламинарные системы», г. Миасс;

- Систему водоподготовки для гемодиализа «Аквабосс» (Aquaboss) с принадлежностями от 02.04.2020 № ФСЗ 2012/11801 (УНРЗ 40912) и не допускать впредь регистрацию конструкций и инженерных систем, не являющихся медицинскими изделиями, в качестве медицинских изделий.

Ваш ответ будет опубликован в журнале «Технология чистоты», издаваемом АСИНКОМ.

Приложение: Журнал «Технология чистоты» № 4/2021.

С уважением,

Президент АСИНКОМ,
доктор техн. наук
А. Е. Федотов

Федотов Александр Евгеньевич,
(495)-777-72-31
mail@asincom.info



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74
www.roszdravnadzor.gov.ru

04 ИЮЛ 2023 № 10-38881/23

На № _____ от _____



2560247

Ассоциация АСИНКОМ

ул. Космонавта Волкова, д. 10,
Москва, 127299

О предоставлении информации

Управление организации государственного контроля и регистрации медицинских изделий рассмотрело обращение, вх. Росздравнадзора от 28.06.2023 № 51764, и сообщает следующее.

Порядок государственной регистрации медицинских изделий регламентирован Правилами государственной регистрации медицинских изделий, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 27.12.2012 № 1416 (далее – Правила).

В соответствии с пп. «д» п. 57 Правил получение регистрирующим органом заключений экспертного учреждения о том, что содержащиеся в государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, инструмент, аппарат, прибор, оборудование, материал и прочие изделия по своему функциональному назначению и (или) принципу действия не могут применяться в медицинских целях и (или) не являются медицинскими изделиями, является основанием для принятия регистрирующим органом решения об отмене государственной регистрации медицинского изделия.

В настоящее время Росздравнадзором в соответствии с п. 57 Правил, ведется работа по проведению экспертизы документов регистрационного досье, предусмотренной требованиями пунктов 2, 10, 12 - 24, 28 - 34, 52 и 53 Порядка организации и проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий, утвержденного приказом Минздрава России от 20.03.2020 № 206н. Указанная работа осуществляется в плановом режиме.

Врио начальника Управления

М.М. Суханова

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	45,0
3	Техника чистых помещений	14 – 15 февраля	30,0
4	Основы GMP. Техника чистых помещений	9 - 11 апреля	45,0
5	Техника чистых помещений	10 – 11 апреля	30,0
6	Допуск для работы в чистых помещениях	12 апреля	25,0
7	Основы GMP. Техника чистых помещений	25 – 27 июня	45,0
8	Техника чистых помещений	26 – 27 июня	30,0
9	Основы GMP. Техника чистых помещений	24 – 26 сентября	45,0
10	Техника чистых помещений	25 – 28 сентября	30,0
11	Основы GMP. Техника чистых помещений	26 – 28 ноября	45,0
12	Техника чистых помещений	27 – 28 ноября	30,0

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

Участникам семинара, посещавшим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75% контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICCCS, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICCCS (<https://www.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»)

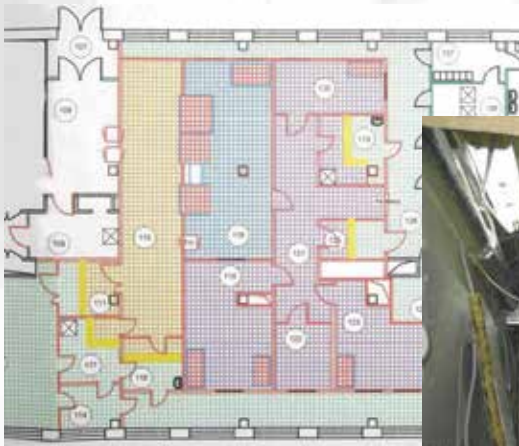
- **Проектирование** производств с чистыми помещениями (фармацевтическая, электронная, космическая, пищевая промышленность, лаборатории);
- **Монтаж** чистых помещений и ввод в эксплуатацию, совместно с партнерами;
- **Обучение** специалистов по чистым помещениям и правилам GMP:
 - с выездом на предприятия;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

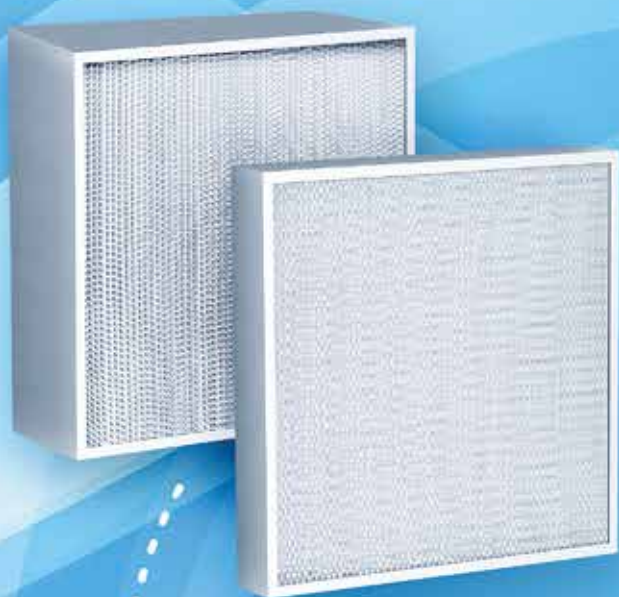
- «Основы GMP», 576 с., 2012 г.;
- «Производство стерильных лекарственных средств», 400 с., 2012 г.;
- «Чистые помещения», 528 с., 2021 г.;
- «Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare», издательство Euromed Лондон, 2017 г., в которой две главы («Проектирование фармацевтических производств»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





Фильтр

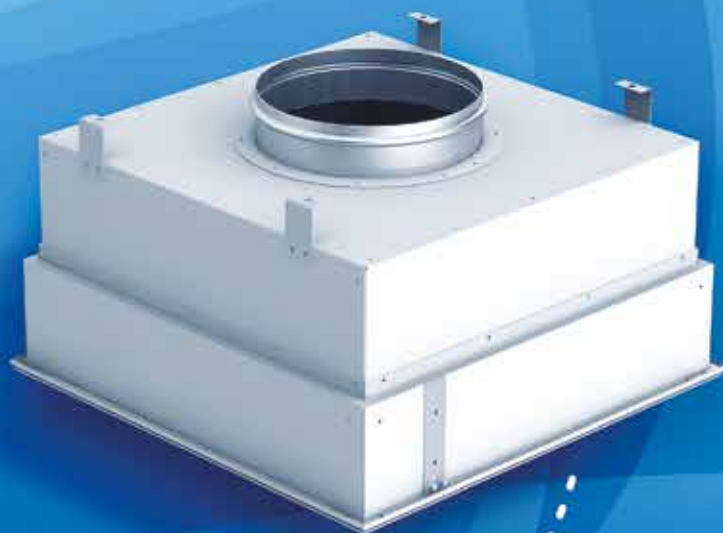
ТОВАРКОВО



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

• ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ФИЛЬТРЫ
ОЧИСТКИ ВОЗДУХА ЕРА, НЕРА И ULPA

• ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ МОДУЛИ (ФВМ)



• ПОТОЛОЧНЫЕ
ВОЗДУХОРАСПРЕДЕЛИТЕЛИ
С НЕРА 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