

# Изоляторные технологии: основные понятия, анализ рисков и перспективы развития

Требования к терапевтическому эффекту лекарственных препаратов с каждым годом становятся все жестче. Стремление к созданию идеального лекарства – это стремление достичь такого его качества, которое бы соответствовало следующим требованиям:

- высокая химическая чистота активного вещества;
- биологическая инертность вспомогательных веществ;
- точность соблюдения и воспроизводимость технологии производства, транспортировки и хранения

Николай Кодряну,  
ООО «ФАРМАМИКСТ»

В интервью газете **The Financial Express** (12.03.2000) руководитель отдела респираторной медицины Королевского колледжа (Великобритания) профессор P.J. Barnes высказал весьма любопытную мысль, которая при своей узкой специфической направленности, тем не менее, характеризует общую тенденцию всей фармакологической науки: «Все, чего человечество хотело

добиться в лечении бронхиальной астмы, оно добилось. Поставленная перед учеными задача по созданию лекарств, эффект от которых был бы сопоставим с действием системных стероидов, а риск развития побочных эффектов от их применения был бы минимален, выполнена. Появление ИГКС (ингаляционных глюкокортикоидов) можно расценить как качественный скачок в медицине. Теперь ставится новая задача: попытаться отделить на молекулярном уровне терапевтический эффект лекарства от побочного. Это и будет следующим принципиальным шагом вперед». На сегодняшний день, спустя десять лет, этот процесс уже набирает ощутимые обороты. Кроме того, что лекарства должны стать более эффективными, токсичность некоторых из них повышается, что делает актуальным вопрос о защите как самого лекарственного средства в период производства от внешнего воздействия или, одним словом, загрязнения, так и о защите работников фармпредприятия от воздействия лекарства или активного вещества в критические моменты его производства. Кроме того, существует риск загрязнений различного характера и происхождения. Возможность распространения или загрязнения окружающей среды либо загрязнения производственного помещения и дальнейшего распространения активного вещества могут привести к необратимым

последствиям. Именно поэтому в последнее время происходит процесс ужесточения законодательного контроля и регулирования фармпроизводства (FDA, GMP, ATEX, Health and Safety). На любое требование рынка следует реакция поставщика оборудования. В настоящее время на деятельность операторов рынка влияет возможность использования множества технических решений «изоляторных технологий». В частности речь идет о технологиях RABS (Restricted Access Barriers Systems), представляющей собой отдельно стоящую конструкцию с вертикальным ламинарным потоком воздуха, которая обеспечивает защиту фармацевтического процесса, осуществляемого в изолированной области устройства), и oRABS (open Restricted Access Barriers Systems). Эти технологии прежде всего направлены на защиту чувствительного продукта от внешнего воздействия и случайного загрязнения. При этом сам продукт условно безопасен, но, несмотря на это, к этим условно безопасным продуктам также применимы приведенные ниже определения.

Данные устройства работают под избыточным давлением. Помимо этого для применения системы RABS или oRABS необходимо осуществлять и строго соблюдать ряд мер инженерно-организационного характера. Прежде всего важно обустройство помещений последовательного класса чистоты, по нарастающей: К; D; C; B и A (уже под ламинарным потоком RABS), что предполагает решение огромного количества инженерных задач:

- организация каскадов давления воздушных потоков разной степени чистоты;
- планирование и размещение определенного количества помещений для организации ма-



Фото 1. Статичный фильтр

териальных потоков и перемещения персонала;

- жесткие требования к одежде персонала, организация постоянной стирки одежды и ее стерилизации;
- большие площади, требующие постоянной дезинфекции.

Как правило, применение другого типа устройств асептического производства, такого как изолятор, упрощает некоторые требования к помещениям и к одежде персонала.

Обычно изоляторы с избыточным давлением применяют в тех случаях, когда препараты необходимо защитить от воздействия окружающей среды и они не опасны для персонала, в том же случае, когда препарат опасен для персонала, используют системы с пониженным давлением. К последней категории чаще всего относятся противоопухолевые препараты.

Массовое распространение изоляторных технологий стало возможным благодаря применению шоковой парогенерации пероксида водорода, что позволило сократить цикл стерилизации с 18 до 2 ч.

Изоляторные устройства для выпуска препаратов, направленных на проведение химиотерапии, обычно предназначены для защиты персонала от воздействия продукта, поэтому они работают с внутренним разряжением. Все устроено таким образом, что внутренняя среда изолятора при соблюдении всех норм, правил и процедур никогда не попадет в окружающую среду. Как правило, все существующие на рынке технологии отвечают только некоторым из требований защиты. В принципе, ответ поставщиков на требования рынка мог бы стать более полноценным, если бы степень неопределенности была меньше, а знаний работников промышленности при планировании было бы больше. Чтобы точнее понять сам процесс защиты от воздействия активной субстанции, попробуем в первую очередь обозначить понятия, которыми нам предстоит оперировать, и способы / критерии их измерения. Прежде всего определим значение термина «контаминация» и основные, сопутствующие ему понятия.



Фото 1.1. oRABS в линии производства вакцины H1N1



Фото 1.2. Закрытый RABS в линии производства глазных капель

**КОНТАМИНАЦИЯ** (лат. *contaminatio* – смешение, вплетение) – попадание в определенную среду примеси (например, токсичного вещества или другого штамма микроорганизма), что приводит к изменению свойств данной среды.



Фото 2. Пробоотборники для частиц



Фото 3. Передаточный изолятор ОЕВ 5

Таким образом, контаминация является обоюдоострым явлением. Для определения факта контаминации необходимо прежде всего выявить наличие процесса, то есть задать себе тот самый вопрос, который задавал античный философ Зенон: «Одно зерно – это одно зерно, два зерна – это два зерна. Сколько необходимо положить зерен, чтобы сказать «куча зерна»?» Когда процесс начался? Контаминация прежде всего предполагает поверхностное загрязнение. Для ее обнаружения необходимо взять пробы с помощью мазка, чтобы в дальнейшем провести химический анализ и определить наличие контаминации. Значения контаминации измеряют в мкг / см<sup>2</sup>. Поверхностная контаминация, как правило, представляет собой также потенциальную опасность для дальнейшей воздушной контаминации и последующего распространения загрязнения. В целях предотвращения такого рода контаминационных процессов необходимо контролировать процесс с помощью специальных устройств: пробоотборников и воздушных насосов, которые позволяют определять частицы для измерения уровня контаминации в мкг / см<sup>2</sup>. Контаминацию рассчитывают как средневзвешенную во времени (*TWA – Time weighted average*) за один рабочий день. При этом следует отметить, что на одних и тех же установках в зависимости от их применения средневзвешенные значения будут разными в зависимости от применяемых субстанций и прочих условий. Естественно, что контролирующие организации обращают особое внимание на проявления воздушной контаминации, поэтому мы более подробно остановимся на определении основных понятий. Это, в первую очередь, важно для того, чтобы при использовании технической документации или составлении технических запросов правильно использовать понятийный аппарат по данной теме.

OEL (*Occupational Exposure Limit*) – рабочая, предельно допустимая концентрация. Это

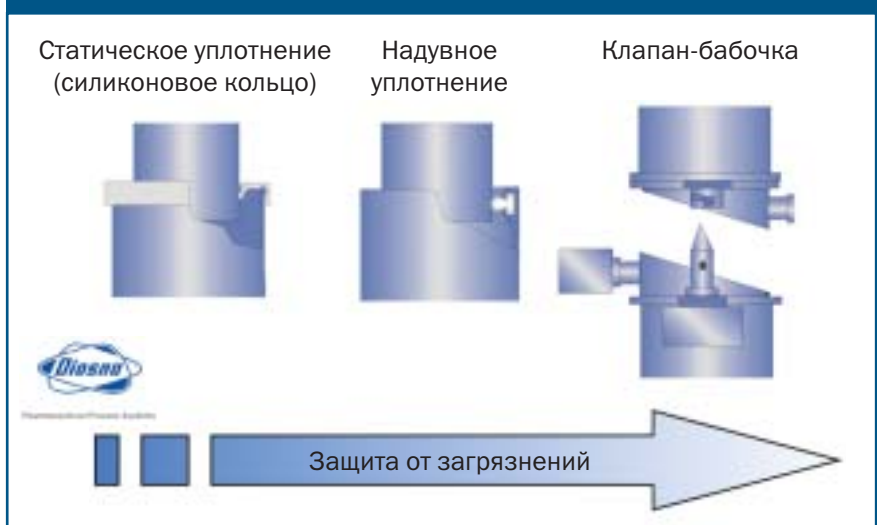
Пример расчета (1)	
<b>Шаг 1: расчет простой LTTWA для одной точки выброса (например, загрузка миксера-гранулятора):</b>	
Содержание АФС (С)	5 %
Загрузки / смена (n)	3
Время воздействия (t) на процесс	15 мин
OEL (АФС)	1 мкг / м <sup>3</sup>
STEL (АФС)	20 мкг / м <sup>3</sup>
STTWA 1 (измерение в соответствии с SMEPAC)	10 мкг / м <sup>3</sup>
LTTWA 1	0,05 мкг / м <sup>3</sup>
<b>Шаг 2: расчет кумулятивной LTTWA на одного оператора</b>	
LTTWA 1	0,05 мкг / м <sup>3</sup>
LTTWA 2	0,05 мкг / м <sup>3</sup>
LTTWA 3	0,06 мкг / м <sup>3</sup>
jLTTWA	0,16 мкг / м <sup>3</sup>
(включая фактор риска 5 0,8 мкг / м <sup>3</sup> < OEL)	
(включая фактор риска 10 1,6 мкг / м <sup>3</sup> > OEL)	

максимально допустимая ежедневная средняя концентрация активной фармацевтической субстанции (АФС) во вдыхаемом воздухе для человека, которая может быть поглощена без какого-либо вреда для его здоровья.

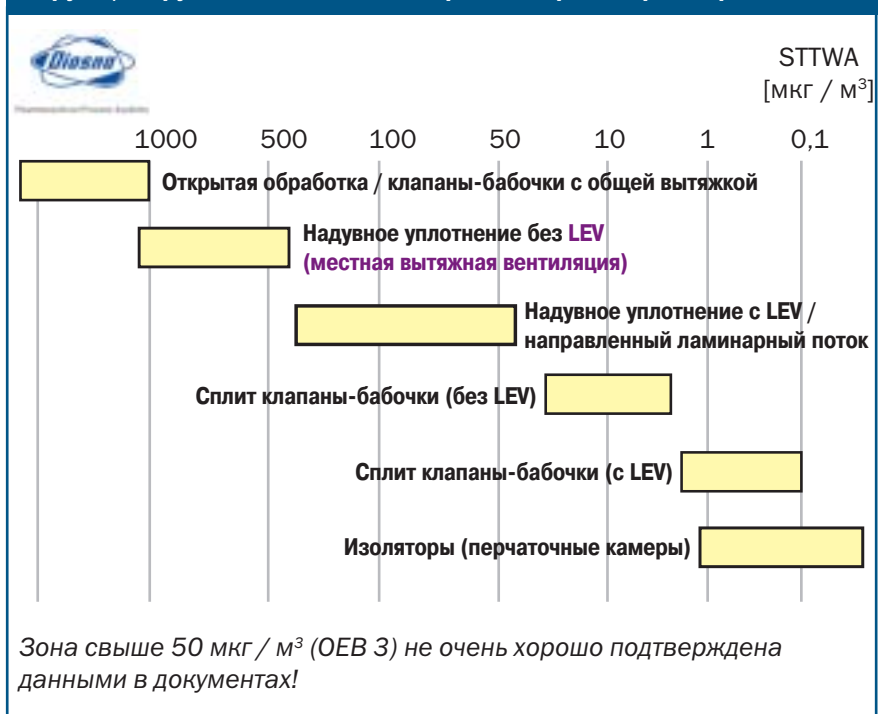
STEL (*Short Term Exposure limit*) – предел кратковременного воздействия, измеряемый в мкг / м<sup>3</sup>. Это максимально допустимая кратковременная концентрация АФС во вдыхаемом воздухе для человека, которая может быть поглощена без какого-либо вреда для его здоровья.

OEB (*Occupational Exposure Band*) – диапазон воздействия на рабочем месте. Данное понятие, используемое при расчетах, объединяет в себе зоны, подобные OEL, чтобы упростить определение дальнейшей стратегии защиты от загрязнений. При этом следует отметить, что данное определение в фармацевтической промышленности не гармонизировано, поэтому при проектировании следует учесть, что оно индивидуально для каждого проекта. На сегодняшний день существует классификация, при-

**Загрузка/выгрузка: конструкция стыковочных устройств**



**Загрузка/выгрузка: типичные зоны обработки простых растворов**



веденная ниже, которая в принципе имеет очень широкое пространство.

- OEB 1 > 1000 мкг / м<sup>3</sup>
- OEB 2 100 – 1000 мкг / м<sup>3</sup>
- OEB 3 10 – 100 мкг / м<sup>3</sup>
- OEB 4 1 – 10 мкг / м<sup>3</sup>
- OEB 5 < 1 мкг / м<sup>3</sup>

**LTTWA (Long Term Time Weighted Average)** – продолжительная средняя концентрация загрязнений воздуха, измеряемая в мкг / м<sup>3</sup> АФС, которой под-

вергается оператор за время одной смены (8 ч).

**STTWA (Short Term Time Weighted Average)** – кратковременная средняя концентрация загрязнений воздуха, измеряемая в мкг / м<sup>3</sup> – средняя концентрация АФС, которой подвергается оператор во время кратковременной «фазы загрязнения» (ориентировочно соответствует значениям, измеренным во время аттестации рабочих мест,



Фото 4. Изолятор для обеспыливателя таблеток OEL 5

стандартная процедура проверки в соответствии с нормами SМЕРАС).

**Формула расчета продолжительной средней концентрации загрязнений воздуха:**

$$a) C [\% / 100] \cdot V [M^3 / \text{мин}] \cdot n \cdot t [\text{мин}] \cdot STTWA [\text{мкг} / M^3] \cdot V_{\text{общее}} [M^3];$$

$$b) C [\% / 100] \cdot n \cdot STTWA [\text{мкг} / M^3] \cdot 32.$$

Формула b) применима только при условии  $t = 15$  мин.

При оценке контаминации необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. При анализе рисков следует определить каждое потенциальное место выбросов в отношении их опасности и частоты воздействия.
2. Наряду с рабочей предельно допустимой концентрацией (OEL) для полной оценки рисков требуется также принимать во внимание и фактор предела кратковременного воздействия (STEL).
3. Значение кратковременной средней концентрации загрязнения воздуха (STTWA) должно быть меньше значения предела краткосрочного воздействия (STEL).
4. Данные измерений кратковременной средней концентрации

загрязнений воздуха (STTWA) не учитывают неисправности или износ. Необходимо принимать во внимание соответствующий фактор риска, связанный с возможностью аварийного выброса.

5. Кумулятивное значение продолжительной средней концентрации загрязнений воздуха (LTTWA) является типичным определяющим фактором для анализа безопасности рабочего места и всегда должно быть меньше, чем фактор предельно допустимой рабочей концентрации (OEL).

6. Кумулятивное значение продолжительной средней концентрации загрязнений воздуха (LTTWA) данного фактора во время всей рабочей смены рассчитывают на одного оператора.

При факторе риска 5 выбранные решения в отношении контаминации возможно достаточны, но при выборе фактора риска 10 данные решения необходимо скорректировать или сократить число операций для одного оператора!

*Из практического опыта проектирования и разработки новых производственных линий и установок мы знаем, что заказчики не до конца анализируют технологическую цепочку, по-*



Фото 5. Изолятор для розлива цитостатиков с двумя лиофильными сушилками с автоматической загрузкой

этому очень часто не предоставляют важные для инженеров-проектантов значения, такие как OEL, STEL, точное количество точек возможных выбросов и точек загрузки, концентрацию активного вещества и т. д. Как правило, из-за отсутствия информации либо отсутствия / или недостатка данных анализа рисков существует вероятность многократного проектирования и перепроектирования новых установок для приведения их в соответствие с условиями защиты от контаминации. В ответственном подходе к анализу рисков заключается большой потенциал для экономии средств, инвестируемых в новые проекты.

Сокращение количества эмиссий зависит от применяемых технических решений в том или ином исполнении.

Например, применение того или иного вида устройств стыковки при загрузке / выгрузке дает определенное количество эмиссий.

Обратите внимание на диаграмму, определяющую количество эмиссий в зависимости от применяемых технологий.

На первоначальном этапе анализ рисков, как правило, может полностью изменить технологическую компоновку процесса. Рассмотрим это на примере производства гранулята в процессе выпуска твердых форм.

Прежде всего критические зоны:

- загрузка / выгрузка;
- отбор проб;
- пыленепроницаемость / целостность гранулирующей установки в критических условиях эксплуатации (например, взрыв, потеря энергоносителей);
- трубопроводы отработанного воздуха / фильтры-полицейские;
- вмешательство в процесс;
- мытье.

В зависимости от поставленной задачи концепция проекта может претерпеть значительные изменения.

Конечно, есть большая разница в анализе пилотной вер-



Фото 6. Генератор пара пероксида водорода

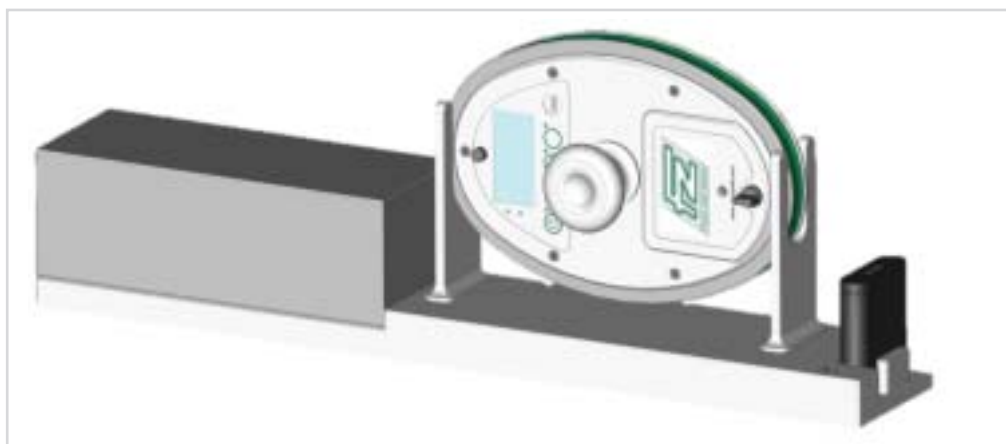


Фото 7. Диск тестирования перчаток на целостность FZ-GTS может быть расценен как автономная единица, а при использовании W-LAN – как элемент проверки целостной системы перчаточных боксов

сии процесса для малых серий и полноценной технологической установки. Прежде всего необходимо сократить количество стыковочных устройств и отработать схему отбора проб в ходе процесса. Желательно оценивать процесс с помощью опосредованных или дистанционных устройств, например, по параметрам потребления тока главной мешалки или по температуре продукта с ис-

пользованием инфракрасных датчиков.

Также очень важно оценить риски всех процедур: загрузки, производства, выгрузки и мытья. Кроме того, в случае использования изолятора необходимо учитывать возможную корректировку расположения всех устройств в момент проверки работоспособности концепции на модели (mock-up испытания). ▣