



**Петро Шотурма**

Аудитор, експерт з питань GMP,  
компанія «Метод. Фармацевтичний  
консалтинг»



**Ростислав Мальяр**

Директор, компанія «Метод.  
Фармацевтичний інжиніринг»

# Відповідність вимогам GMP вже починаючи з концептуального проєкту біотехнологічного виробництва

Продовження. Початок у № 1 (94)

**Інвестор, який планує побудувати новий завод із виробництва лікарських засобів, розраховує на повернення інвестицій та отримання прибутку в майбутньому. Який етап проведення кваліфікації проєкту буде ефективним, щоб підготувати надійний фундамент, аби підприємство відповідало вимогам GMP та очікуванням інвестора?**

У першій частині статті наведено приклади виявлених невідповідностей двох проєктів біотехнологічного напрямку. В продовженні статті надано практичні рекомендації щодо проєктування та опис концепції біологічної безпеки, яку застосовують спільно з правилами GMP. Для зручності використані терміни та визначення винесено після основного тексту статті.

### Поєднати GMP та BSL

Проєктуючи виробництво вакцин або інших імунобіологічних продуктів, необхідно дотримуватись принципу «трикутника вимог» (рис. 1). При цьому принципи біологічної безпеки можуть суперечити вимогам GMP.

Поєднати вимоги GMP та біологічної безпеки (а почасти і біологічного захисту) є ключовою задачею проєктної організації.

Рекомендації щодо біотехнологічного проєктування у разі роботи з патогенними мікроорганізмами:

- 1) провести аналіз ризиків визначення рівня біологічної безпеки (BSL). Такий аналіз повинен включати використовувані віруси (група патогенності чи група ризику, I–IV), пропонуване обладнання (закрите/відкрите) та процедури роботи з вірусами;
- 2) системи безпеки мають охоплювати пожежні, електричні аварійні ситуації та засоби реагування на надзвичайні ситуації/інциденти на основі оцінки ризиків;
- 3) проєктувати використання закритих систем, де це можливо. Для закритих систем існують свої підходи до захисту продукту та біоконтейнменту; для відкритих систем застосовують більш суворі підходи до захисту продукту та біоконтейнменту;
- 4) декларувати та підсумовувати технічні рішення, запропоновані в ході проєктування, в частині ізольованих/заразних приміщень (contained area). Концепція розмежування пото-

**Петро Шотурма** – інженер-технолог фармацевтичного виробництва, випускник Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна). Загальний досвід роботи у фармацевтичній галузі – 22 роки. Провів понад 50 експертиз проєктів фармацевтичних підприємств, брав участь більш ніж у 100 аудитах фармацевтичних підприємств як з виробництва субстанцій, так і з виробництва готових лікарських засобів, включаючи біотехнологічні ділянки. Аудитор GMP.

Повне резюме доступне за посиланням (LinkedIn)  
[www.linkedin.com/in/petr-shoturma-20630723](http://www.linkedin.com/in/petr-shoturma-20630723)



ків на «заразні» зони та «чисті» зони.

Робота з небезпечним патогеном передбачає застосування сучасних ізоляторних технологій або систем первинної ізоляції, а також закритих систем для переміщення патогену (рис. 2). В історичному контексті відбувається заміщення засобів індивідуального захисту технічними засобами первинного та вторинного контейнменту. Пріоритетними є саме технічні засоби первинного контейнменту.

**Поєднати надлишковий тиск із розрідженням (GMP vs BSL)**

Робота з небезпечним патогеном передбачає застосування засобів первинного контейнменту: шаф біологічної безпеки, що слугують як «бокс» і створюють деяке розрідження повітря, яке іноді називають «негативним тиском повітря порівняно з таким у приміщенні, в якому вони встановлені». Зони, де робота з патогеном потребує негативного тиску, є окремим викликом на етапі проектування. Одним із найбільш вагомих ризиків розрідження (вакууму) є інфільтрація чи просочення брудного повітря в асептичні зони, де вкрай важливо підтримувати особливо чисті умови. Може бути прийнятним створення навколо такого приміщення «поясу безпеки» у вигляді «чистих



Рис. 1. Концептуальне проектування біотехнологічного виробництва: три принципи

**Відмінності між GMP та біологічною безпекою**

БІОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА (BSL)	НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА (GMP)
Захист оператора	Захист продукту
Попередження викиду агента	Попередження забруднення та перехресного забруднення
Виробничий потік: від брудного до чистого	Виробничий потік: від чистого до брудного



Рис. 2. Приклад сучасного рішення щодо роботи з вірусом у закритій системі (біоконтейнмент)

**Ростислав Маляр** – інженер, випускник Національного технічного університету «КПІ» (м. Київ, Україна). Досвід роботи у фармацевтичній галузі – більше 10 років. Ростислав керує інжиніринговою компанією «Метод. Фармацевтичний Інжиніринг» протягом 5 років, а до цього брав участь у закупівлі обладнання для фармацевтичних проєктів у чеській компанії Favea, до якої прийшов після набуття досвіду на інженерних позиціях у фармацевтичній компанії «Дарниця».

Повне резюме доступне за посиланням (LinkedIn) [linkedin.com/in/rostyslav-rostyslav-maliar-888b4477](https://www.linkedin.com/in/rostyslav-rostyslav-maliar-888b4477)





Рис. 3. Приклад протичумного костюма часів СРСР (засоби індивідуального захисту)



Рис. 4. Приклад сучасного костюма із повною маскою та подачею повітря для дихання (засоби індивідуального захисту)



Рис. 5. Приклад вхідної зони із двох дверей для приміщень рівня BSL-3

приміщень» аналогічного класу чистоти. Іншою опцією є тиск «нуль» у зоні роботи з патогеном, а тиск навколишніх приміщень є вищим.

Забезпечення асептичних маніпуляцій вимагає застосування шаф біологічної безпеки без рециркуляції повітря (тип 2B). Альтернативні рішення – ізолятор закритого типу в оточенні приміщення класу чистоти С або шаф біологічної безпеки 3-го класу.

#### **Огляд вимог до BSL-3 та підхід компанії «Метод» до проєктування**

Приміщення рівня BSL-1 та BSL-2 – найпоширеніші у світі. Застосування приміщень BSL-4 є прерогативою держави з огляду на надзвичайно високий ризик під час роботи зі смертельно небезпечними патогенами, ризик викиду в атмосферу чи крадіжки патогену зловмисниками для виробництва біологічної зброї тощо.

## Рекомендації щодо проекту приміщень BSL-3

Елемент приміщень	WHO LBM	Концепт компанії «Метод»	Обґрунтування та коментарі експерта
Ізоляція приміщень (а)	Так	Так	Відділення від загальних потоків, ізоляція комплексу приміщень (виробничих чи лабораторних)
Приміщення (герметизовані)	Так	Так	Для цілей деконтамінації та біоконтейнменту
<b>Вентиляція:</b>			
• потік всередину (різниця тиску)	Так	Так (потік всередину)	• негативний тиск у біопозитивних зонах, щоб уникнути потрапляння забрудненого повітря в чисту біонегативну зону виробництва;
• керована вентиляційна система (рециркуляція)	Так (можливо)	Так	• рециркуляція повітря дозволена, якщо він фільтрується HEPA і рециркулює в одних і тих самих біопозитивних виробничих приміщеннях;
• фільтр HEPA на викиді повітря	Так/Ні (b)	Так	• безпосередньо інтегрується у стіну «чистої кімнати»
Вхідна зона 2 – дверна	Так	Так	Двері, що ущільнюються механічно або стисненим повітрям
Повітряний шлюз	Ні	Так	Автоматично реалізується шляхом поділу різних класів «чистих приміщень» та проектування шлюзів між ними
Повітряний шлюз із душем	Ні	Так	Через велику кількість продукції, що випускається, автоматично реалізовано поділ «чистих приміщень» на різні класи та проектування шлюзів між ними
Передбоксник	Так	Так	
Передбоксник із душем	Так/Ні (c)	Так	Реалізується автоматично (призначений як шлюз із душем, див. вище)
Знезараження стоків	Так/Ні (c)	Так	Знезараження рідини на місці (стерилізація стоків)
<b>Стерилізатор:</b>			
• в приміщенні	Так	Так	Двосторонні стерилізатори полегшують процес роботи із забрудненими матеріалами. Відсутність упаковки, щоб доставити матеріал із біопозитивної зони в зону очищення. Зона очищення безпосередньо пов'язана через стерилізатор
• подвійні двері (прохідний)	Бажано	Так	
Шафи біологічної безпеки	Так	Так	Для асептичних маніпуляцій переважно використовують ШББ класу 2В (без рециркуляції)
Можливості моніторингу безпеки персоналу (d)	Бажано	Так	Камери спостереження, нагляд керівника через систему спостереження, засоби радіозв'язку тощо

(a) Функціональна ізоляція від загального трафіку.

(b) Залежить від місця викиду.

(c) Залежить від використовуваних патогенів.

(d) Наприклад, вікно, відеоспостереження, двосторонній зв'язок.

Приміщення BSL-3 використовують також для роботи з патогенами вірусу SARS-CoV-2 під час виробництва субстанцій та асептичного наповнення вакцин. Основними відмінностями цих приміщень є концепція герметизації, застосування централізованих систем знезараження, спеціальних деконтамінаційних шлюзів тощо. ■

Резюмуючи, варто акцентувати увагу на тому, що розробляти концептуальний проєкт мають компетентні фахівці у предметній галузі, а відділ забезпечення якості (QA) фармацевтичного виробництва має створити умови для проведення експертизи проєкту (за необхідності – із залученням консультантів) та відігравати принципову роль у створенні специфікації вимог користувача на проєкт (технічного завдання), вибору та оцінки постачальника послуг з кваліфікації проєкту, процесу приймання та кваліфікації обладнання/систем для цілей проєкту.





## Інформаційна довідка на основі керівних вказівок ВООЗ з біологічної безпеки

**Біологічна безпека** – потенційна небезпека впливу патогенних мікроорганізмів (біологічних агентів) на людину та довкілля.

Технічні чинники, які впливають на недопущення викиду патогенного агента: приміщення, устаткування, захисні системи.

Практичну настанову ВООЗ з біологічної безпеки в лабораторних умовах було оновлено до 4-го видання у 2020 р. Наставову значно розширено та вдосконалено порівняно з попереднім виданням. Видання доступне лише англійською мовою.

Окремо слід зазначити, що в деяких країнах ще не налагоджено ефективну адаптацію міжнародних стандартів, необхідних фармацевтичним підприємствам.

Зокрема, документ ДСП 9.9.5.-080-02 «Правила влаштування та безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю» [2], виданий в Україні, а також Санітарні норми та правила «Санітарно-епідеміологічні вимоги до лабораторій, що використовують потенційно небезпечні хімічні та біо-

логічні речовини» [4], виданий в Республіці Казахстан у 2015 р., вже застаріли порівняно з керівними вказівками ВООЗ з біологічної безпеки, оновленими у 2020 р. Скоріш за все, їх було підготовлено на основі редакції керівних вказівок ВООЗ з біологічної безпеки 2004 р., тобто 18 років тому. Обидва документи прийнято експертом у рамках DQ виробничих майданчиків біотехнологічного спрямування в Україні та Казахстані (деталі – див. початок статті).

На рівні держави перелічені вище документи визначають принципи біологічної безпеки, які застосовують також до виробничих процесів. Для запобігання викиду біологічного агента, а також з метою відповідності заводу вимогам рекомендовано використовувати такі найбільш актуальні документи: «Практичний посібник ВООЗ з біологічної безпеки в лабораторних умовах» (4-те видання, 2020 р.), «Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories» (США, 6-те видання, 2020 р.) і практичні рекомендації професійних асоціацій в частині проєктування та оснащення.

## Список літератури:

1. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use.*
2. ДСП 9.9.5.-080-02 «Правила облаштування та безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю», Україна.
3. ДСП 9.9.5.035-99 «Безпека роботи з мікроорганізмами I–II груп патогенності», Україна.
4. Санітарні норми та правила «Санітарно-епідеміологічні вимоги до лабораторій, що використовують потенційно небезпечні хімічні та біологічні речовини», Наказ в.о. Міністра національної економіки Республіки Казахстан від 15 квітня 2015 року № 338. Зареєстрований у Міністерстві юстиції Республіки Казахстан 20 травня 2015 року № 11099.
5. *Laboratory Biosafety Manual WHO, 4th edition, 2020.*

**Терміни та визначення**

Скорочення	Визначення
<b>Скорочення</b>	Визначення
<b>BSL</b>	Biosafety Level/Рівень біологічної безпеки
<b>BSC / ШББ</b>	Biosafety Cabinet/Шафа біологічної безпеки
<b>DQ</b>	Design Qualification/Кваліфікація проєкту
<b>GMP</b>	Good Manufacture Practice/ Належна виробнича практика
<b>WHO LBM</b>	WHO Biological Safety Laboratory Manual/Практичний посібник ВООЗ з біологічної безпеки в лабораторних умовах

«**Заразна**» зона – приміщення або група приміщень, де здійснюються маніпуляції з патогенними біологічними агентами або ймовірним щодо зараженості патогенним біологічним агентом, матеріалом та їхнє зберігання [5].

**Примітка:** цей термін не застосовується у керівних вказівках WHO LBM та EU GMP.

**Інші терміни:** «contained area», «isolated area», «controlled area». Їх використовують в оригінальних нормативних документах EU GMP, WHO LBM тощо.

«**Чиста**» зона – приміщення або група приміщень, де не проводять маніпуляції з патогенами [5].

**Примітка:** даний термін наводиться у керівних вказівках WHO LBM та Санітарних правилах під час роботи з патогеном. Не плутати з терміном «чисте приміщення» або «чиста» зона, що застосовується у правилах GMP.

**Ізоляція (containment)** – дії щодо ізоляції біологічного агента в межах певного простору.

**Кваліфікація проєкту (Design Qualification, DQ)** – документоване підтвердження придатності пропонованого проєкту технічних засобів, систем та обладнання для їхнього передбачуваного використання.

Також альтернативно використовують термін «експертиза проєкту (добровільна чи законодавчо необхідна)».

**Первинна ізоляція (primary containment)** – система ізоляції, що запобігає проникненню біологічного агента в навколишнє середовище. Досягається завдяки використанню закритих контейнерів або боксів для безпечного проведення біологічних робіт нарівні з процедурами з безпечного здійснення процесу [5].

**Примітка:** пристрої для первинного контейнменту – це обладнання, наприклад шафа BSC, закрита система.

**Вторинна ізоляція (secondary containment)** – система ізоляції, що запобігає проникненню біологічного агента у навколишнє середовище чи в інші робочі зони. Досягається шляхом використання кімнат, спеціально обладнаних засобами для обробки повітря, повітряних шлюзів та/або стерилізаторів для передачі матеріалів назовні нарівні з процедурами безпечного ведення процесу. В багатьох випадках це може підвищувати ефективність первинної ізоляції [5].

**Стратегія мікробіологічного контейнменту чи стратегія ізоляції (microbial containment strategy)** – набір технічних та організаційних заходів для попередження забруднення продукту та з метою захисту від зараження патогенними організмами операторів процесу (тотожний термін – «рівень біологічної безпеки», від 1-го до 4-го).

**Рівень біологічної безпеки (biosafety level, BSL)** – умови ізоляції, потрібні для безпечної роботи з мікроорганізмами різних рівнів патогенності, починаючи від 4-ї групи патогенності (найнижчий ризик, що мало ймовірно призводить до захворювання людини) і до 1-ї групи патогенності (найвищий ризик, що спричиняє важкі захворювання, які легко поширюються). Рівень біологічної безпеки – умови ізоляції, необхідні для безпечної роботи з організмами різних класів небезпеки, починаючи від BSL-1 (найнижчий ступінь ризику, який навряд чи може призвести до захворювання людини) до BSL-4 (вищий ступінь ризику, що спричиняє тяжкі захворювання, які можуть поширюватися і для яких не існує ефективних засобів профілактики та лікування) [5].

