

ВЫБОР НАИБОЛЕЕ ПОДХОДЯЩЕГО РАСПОЛОЖЕНИЯ ТОЧЕК ОТБОРА ПРОБ ДЛЯ ВЗВЕШЕННЫХ В ВОЗДУХЕ ЧАСТИЦ, НЕ ЯВЛЯЮЩИХСЯ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Марк Холлворт, компания Particle Measuring Systems (США)

Статья опубликована в журнале CleanRooms, November 2007 и печатается с разрешения редакции (www.cleanrooms.com)

В статье определяются основные факторы, влияющие на выбор оптимального расположения точек отбора проб, используемых для мониторинга технологического процесса

Проектировщики систем, связанных с контролем параметров среды в чистых помещениях, часто сталкиваются с вопросом, где расположить точки отбора проб взвешенных в воздухе частиц (не являющихся микроорганизмами) для мониторинга, выполняемого в фармацевтических чистых помещениях или в таких чистых зонах, как барьерные системы ограниченного доступа (RABS), изоляторы и т.п. Ответ на этот вопрос не всегда очевиден. В нормативных документах содержатся рекомендации о том, какие процессы требуют мониторинга, а также рекомендации по выбору оптимального расстояния до контролируемого оборудования или места проведения операции.

Цель данной статьи – сформулировать общие соображения, которые помогут определить наиболее подходящее расположение точек пробоотбора при мониторинге процесса и дать научное обоснование такого выбора.

Причины проведения измерений аэрозольных частиц в фармацевтическом производстве можно разделить на три категории: сертификация, квалификация и мониторинг. Для каждой категории требуются различные подходы.

Сертификация подразумевает измерение содержания частиц в чистом помещении для определения его соответствия стандарту. Единственным общемировым стандартом в этой области является стандарт ISO 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха», который определяет требования к характеристикам воздушной среды чистого помещения и к их однородности. Это делается независимо от того, какие процессы будут осуществляться в этом помещении.

Квалификация – это процесс анализа степени риска для работ, осуществляемых в помещении. При проведении исследований с целью квалификации используется методика разбиения всего

помещения с помощью сетки на отдельные ячейки, в которых и проводятся измерения. Количество частиц измеряется как в состоянии покоя (at rest), так и в функционирующем состоянии; тем не менее, наиболее ценными являются данные, полученные в процессе работы оборудования.

Мониторинг – это периодический (вплоть до непрерывного) отбор проб в чистом помещении с частотой, достаточной для управления степенью риска для конечного продукта. Количество точек отбора проб и места их размещения определяются путем оценки степени риска и исходя из результатов процессов квалификации и сертификации.

Сертификация

Как уже упоминалось выше, сертификация чистого помещения основана на стандартах ISO 14644. Нормы FDA или европейской Практики правильного производства (GMP) могут иметь некоторую специфику, но основная методология является стандартной.

Результатом сертификации является демонстрация факта, что в целом вся площадь чистого помещения соответствует классификации ISO. Это значит, что конструкция и исполнение системы фильтрации рассматриваются независимо от конечного использования помещения. Международный стандарт подразумевает, что чистое помещение, проверенное на соответствие стандартам ISO, будет соответствовать этому стандарту независимо от географии и регулирующих норм (например, требований FDA или европейских GMP). Этот универсальный стандарт должен показать, что уровень чистого помещения определен правильно.

Существует много различных способов доказательства соответствия стандарту ISO, и в данной статье не ставится задачи подробно описать эти способы. Тем не менее, на примере с классической линией розлива (класса А по GMP),

размещенной в зоне класса В, можно продемонстрировать основные правила выбора точек пробоотбора.

Количество точек пробоотбора основывается на площади чистого помещения¹, поэтому необходимо определить площадь чистой зоны класса А и площадь чистой зоны класса В.

Размещение точек пробоотбора для площади класса А:

все точки пробоотбора должны быть равноудаленными друг от друга и располагаться на высоте выполнения работы, независимо от того, какой вид операций будет выполняться в месте расположения точки пробоотбора. Пробы отбираются по установочной сетке в установленных местах. Критерии соответствия/несоответствия стандарту ISO и Приложению 1 европейских GMP определяются путем сравнения результатов измерений с величинами, указанными в этих документах. Рекомендуется иметь оба набора данных, т.к. для FDA требуется соответствие стандарту ISO 14644-1, а для Европейского Союза – результаты обработки данных в соответствии с Приложением 1 к GMP (хотя европейские данные были бы достаточны для FDA).

Размещение точек пробоотбора для площади класса В:

повторить шаги, использовавшиеся для площади класса А. Возможно, здесь будет труднее определить расположение точек отбора проб из-за необычной геометрии помещения. Можно руководствоваться критерием одинаковой площади, например, размещать одну точку пробоотбора на каждые 4 квадратных метра.

Затем составляется итоговый отчет, являющийся последней стадией фазы сертификации.

Квалификация

В процессе выполнения работ по квалификации оценивается степень угрозы для качества конечного продукта. На этом этапе следует оценить и изме-

¹ В соответствии со стандартом ISO 14644-1, число точек пробоотбора при квалификации (аттестации) чистого помещения равно значению корня квадратного из площади помещения, выраженной в квадратных метрах, округленному (в большую сторону) до целого числа (Прим. ред.).

ритель количество частиц, образующихся в ходе всех выполняемых работ. Можно продолжить наш пример с линией розлива, взяв для иллюстрации квалификацию накопительного стола на выходе из стерилизационного туннеля; здесь опасность в том, что стеклянная посуда (флаконы/бутыли) подвергается воздействию окружающей воздушной среды. Таким образом, загрязнение может попасть в чистые флаконы/бутыли еще до розлива. Вмешательство оператора и продвижение стеклянной посуды приводит к турбулентному движению воздуха над столом, повышая риск загрязнения флаконов/бутылей. Можно сделать вывод, что вся площадь стола связана с риском загрязнения, и поэтому при измерениях с целью квалификации необходимо предпринять следующие действия:

1. Разделить (условно) площадь риска сеткой 3 × 3 или 4 × 4 (т.е. на 9 или 16 квадратов). Если работа проводится на нескольких уровнях, следует учитывать каждый уровень (1 уровень – высота выполнения работы; 2 уровень – +150 мм от высоты выполнения и 3 уровень – +300 мм от высоты выполнения).
2. Отбор частиц производится в центре каждой площадки сетки и на каждом уровне.
3. Пробы отбираются в состоянии покоя (at rest) и в функционирующем состоянии. Возможно, чтобы получить подходящие данные, понадобится отбирать пробы вокруг оператора в ходе выполнения им работы. Возможно также небольшое смещение точек отбора внутри площадки сетки, если расположение точки окажется неправильным, например, затрудняющим нормальную работу системы.
4. После отбора проб следует составить карту работ фармацевтического производства. Необходимо проанализировать каждую ключевую функцию производства в чистом помещении (точка розлива, укупорка, вспомогательные работы и пр.)

Мониторинг

Расположение точек мониторинга должно основываться на проведенной оценке риска, с использованием данных испытаний стадий сертификации и классификации. На окончательное размещение точек отбора пробы влияют также такие факторы, как помехи от оборудования, монтажные опоры и влияние оператора.

Если после аналитического определения размещения точки отбора выяснится, что точка располагается прямо на линии и мешает оператору выполнять работы по обычному регулированию системы, точку отбора следует перенести. В этом случае нужно выбрать вторую по оптимальности точку.

Отбор пробы следует проводить с помощью изокINETического пробоотборника, ориентированного навстречу воздушному потоку, при этом следует выбирать пробоотборную трубку минимальной длины. Хотя различные изготовители рекомендуют для использования с их приборами для подсчета частиц трубки определенной длины, как правило, длина трубки – это функция динамики вакуумного насоса, а не переноса частиц. Частицы 0,5 мкм могут свободно транспортироваться через более длинные трубки. В то же время, частицы 5,0 мкм не имеют такой подвижности, а так как количество частиц 5,0 мкм имеет в фармацевтической промышленности большое значение, следует использовать трубки минимально возможной длины.

Обычно при измерениях частиц рекомендуется, чтобы максимальная длина пробоотборных трубок не превышала 3 м. В то же время для обеспечения переноса крупных частиц без потерь в фармацевтических системах рекомендуется уменьшенная длина пробоотборных трубок 2 м.

Частота отбора проб должна отражать риски и в стерильном производстве и соответствовать требованиям FDA и Приложения 1 европейских GMP. Мо-

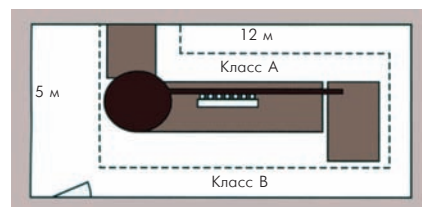


Рис. 1. План расположения линии розлива (класс А) в окружении (класс В)



Рис. 2. Сетка, делящая поверхность накопительного стола на выходе из стерилизационного туннеля, для проведения измерений по его квалификации



Рис. 3. Точка наибольшего риска для накопительного стола на выходе из стерилизационного туннеля



Рис. 4. Рассчитанное положение точки пробоотбора для накопительного стола на выходе из стерилизационного туннеля

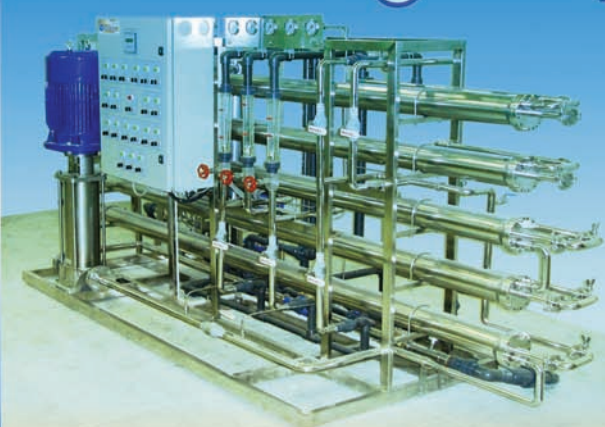
иторинг частиц должен быть автоматизирован, а в случае воздействия окружающей воздушной среды на открытую стеклянную посуду или продукт мониторинг должен идти непрерывно.



Альтаир

Чистая вода

НАША ПРОФЕССИЯ



Комплексные системы водоподготовки для медицины и фармацевтики

- получение "Воды очищенной" (ФС 42-2619-97)
- получение "Воды для инъекций" (ФС 42-2620-97)
- вода для гемодиализа
- дистиллированная вода
- установки обратного осмоса
- фильтры стерилизующей фильтрации
- емкостное оборудование



ООО "Альтаир", 600020, Россия, г. Владимир, ул. Б. Нижегородская, 19 т.: (4922) 37-03-34, 37-09-34, т/ф. (4922) 32-34-49, e-mail: altair@alt.ru, www.altair-aqua.ru