

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО
по производству лекарственных средств,
содержащих опасные вещества

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство устанавливает подходы к производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила производственной практики) применимые в отношении производственных площадок, на которых производятся лекарственные средства (включая активные фармацевтические субстанции), содержащие опасные вещества, такие как некоторые гормоны, стероиды и цитотоксины. Настоящее Руководство не заменяет законодательство государств – членов Евразийского экономического союза по охране окружающей среды и охране труда.

2. Настоящее Руководство в рамках обеспечения безопасности труда сотрудников предприятий связано с Правилами производственной практики, руководством по дополнительным требованиям к системам

обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха при производстве нестерильных лекарственных форм, принимаемом Евразийской экономической комиссией, а также с санитарными и строительными требованиями к отделочным материалам и общему техническому обслуживанию таких сооружений в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее – государства-члены).

3. К областям, на которые распространяется настоящий документ, относятся все зоны, в которых работа с лекарственными препаратами может приводить к перекрестной контаминации, экспозиции персонала или попаданию их в окружающую среду. Они включают в себя помещения для разработки технологического процесса, площадки, осуществляющие производство и хранение активной фармацевтической субстанции, а также производящие лекарственные препараты.

4. Продукцию следует производить в закрытых системах. В случае невозможности производства продукции в закрытых системах, необходимо представить обоснование.

II. Определения

5. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«барьерная система с ограниченным доступом (RABS)» – разновидность барьерной системы, которая сокращает или исключает вмешательство в критичную зону. На практике степень контроля контаминации ею ниже, чем таковая барьерного изолятора;

«барьерная технология» – система, сконструированная для разделения людей и продукции, удерживания контаминантов или

разделения двух зон, представляющая собой барьерный изолятор (БИ) или барьерную систему с ограниченным доступом (RABS);

«барьерный изолятор» – отсек, в который подается воздух профильтрованный через HEPA-фильтр и обеспечивающий целостную постоянную изоляцию своей внутренней среды от производственной среды, в том числе от окружающего воздуха и персонала;

«введение в эксплуатацию» – документированный процесс верификации того, что оборудование и системы смонтированы в соответствии со спецификациями, запуска оборудования в работу и верификации его надлежащего действия. Введение в эксплуатацию осуществляется на завершающем этапе строительства, но перед валидацией;

«изоляция» – процесс или приспособление для изоляции продукции, пыли или контаминантов в одной зоне, предотвращая их попадание в другую зону;

«индивидуальные средства защиты (СИЗ)» – необходимое одеяние и оборудование, требуемые для защиты оператора на его рабочем месте;

«каскадный перепад давления» – процесс, посредством которого воздух течет из одной зоны, в которой поддерживается более высокое давление, в другую зону с меньшим давлением;

«обычный рабочий диапазон» – диапазон, выбираемый производителем в качестве приемлемых значений параметра во время обычных операций. Указанный диапазон должен укладываться в рабочий диапазон;

«однонаправленный поток воздуха (UDAF)» – очищенный поток воздуха над всей смежной областью чистой зоны с постоянной скоростью и примерно параллельными потоками;

«опасное вещество или продукт» – продукт или вещество, которое может представлять существенный риск поражения здоровья или окружающей среды;

«система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) (система контроля окружающих условий (ECS))» – климатическая система, которая обеспечивает отопление, вентиляцию и кондиционирование воздуха промышленной зоны;

«помещение» – искусственная среда, в пределах которой работает система чистого помещения и связанные с ней контроли вместе с их вспомогательной инфраструктурой;

«рабочий диапазон» – диапазон валидированных критических параметров производственной среды, в пределах которых возможно производство продукции отвечающей заданным границам показателей качества;

«степень профессиональной экспозиции (OEL)» – концентрация веществ в воздухе, не приводящая у большинства здоровых работников, подвергаемых экспозиции в течение 8 часов в день, 40 часов в неделю, к нежелательному влиянию;

«уровень действия» – уровень действия достигается при превышении критериев приемлемости критичного параметра. Результаты, выходящие за уровень действия, требуют специальных действий и расследования;

«уровень предупреждения» – уровень предупреждения достигается при превышении нормального рабочего диапазона критичного параметра, означая потенциальную необходимость принятия корректирующих мер для недопущения достижения уровня действия;

«условие дизайна» – под условием дизайна понимается установленный диапазон или правильность контролируемой переменной, используемой дизайнером в качестве основы определения рабочих требований проектируемой системы;

«установка для обработки воздуха (air-handling unit (АНУ))» – установка для обработки воздуха предназначенная для кондиционирования воздуха и обеспечения требуемого движения воздуха на объекте;

Иные понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, определенных Правилами производственной практики.

III. Общие указания по проектировке и эксплуатации объектов, работающих с опасными веществами

6. Проектировка и эксплуатация объектов должны соответствовать основным принципам Правил производственной практики в целях:

- а) обеспечения качества лекарственного препарата;
- б) защиты операторов от возможного вредного действия продукции, содержащей опасные вещества;
- в) защиты окружающей среды от контаминации и защиты населения от возможного действия продукции, содержащей опасные вещества.

7. Производство определенных продуктов, содержащих опасные вещества, следует, как правило, осуществлять на отдельных, специально предназначенных и снабженных всем необходимым помещениях. Эти помещения могут располагаться в одном здании вместе с помещениями, предназначенными для производства другой продукции, но должны быть отделены физическим барьером и иметь отдельные входы,

помещения для персонала и системы подготовки воздуха. С помощью оценки рисков следует определить степень разделения прилегающих помещений и пользования общими вспомогательными системами.

8. Предпочтительно проектировать такие производственные объекты как закрытые объекты.

9. В целях обеспечения эффективной эксплуатации объекта следует предусмотреть:

а) соответствующую проектировку и размещение помещений для обеспечения безопасного обращения с обрабатываемыми материалами. Следует проектировать производственные процессы с использованием закрытых систем или барьерной технологии в целях повышения защиты оператора и продукции;

б) осуществление контроля процесса производства, включая соблюдение стандартных операционных процедур (СОП);

в) соответствующее проектирование систем контроля окружающей среды (ECS) или обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC);

г) установку систем вывода воздуха;

д) использование персоналом в процессе производства индивидуальных средств защиты;

е) внедрение соответствующих процедур снятия технологической одежды персоналом и ее деконтаминации;

ж) соблюдение промышленной гигиены (мониторинг показателей экспозиции опасных веществ, которым подвергается персонал производственной площадки);

з) проведение медицинского контроля (мониторинг значений экспозиции у работников) и административного контроля.

IV. Оценка рисков

10. Не все продукты, содержащие опасные вещества, одинаково активны, поэтому для определения потенциальной опасности для операторов и окружающей среды следует проводить оценку рисков. Во время оценки рисков необходимо также определить, какие фазы циклов производства и контроля качества лекарственного препарата, начиная с производства активной фармацевтической субстанции и заканчивая реализацией готовой продукции, будут попадать в сферу оценки рисков в соответствии с настоящим Руководством. Оценка рисков для окружающей среды, включает в себя оценку контаминации воздуха и жидких стоков.

11. Выполнять указания по проектированию и эксплуатации объектов, изложенные в настоящем Руководстве следует только в том случае, если в результате оценки рисков установлено, что продукты или материалы, с которыми ведется работа, представляют риск для операторов, и (или) населения, и (или) окружающей среды.

12. При проведении оценки рисков следует учитывать имеющиеся токсикологические данные (например, разрешенные значения профессиональной экспозиции (OEL)).

13. При выполнении оценки рисков следует учитывать законодательство государств-членов по безопасности и гигиене труда, а также санитарное нормирование показателей OEL в производственной среде.

V. Предупреждение контаминации иной продукции опасными веществами

14. Требование к производству качественной продукции с точки зрения защиты этой продукции от контаминации и перекрестной контаминации, класса чистоты воздуха производственных помещений, температуры и влажности не должно отличаться от требований к производству других лекарственных средств, которые приведены в Правилах производственной практики и руководстве по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье с целью идентификации рисков при производстве различных лекарственных средств на одной производственной площадке.

VI. Индивидуальные средства защиты и системы дыхания

15. Основным принципом безопасного проектирования объекта и его производственного оборудования при использовании в процессе производства опасных веществ состоит в обеспечении изоляции продукции и защиты оператора. Если планировка помещения и конструкция оборудования не обеспечивает достаточную изоляцию продукции, следует обеспечить защиту оператора. Если планировка помещения и конструкция оборудования обеспечивают надлежащую изоляцию продукта, следует предусмотреть средства индивидуальной защиты на случай утечки или чрезвычайного происшествия. Если иное не предусмотрено в паспорте безопасности материала, операторов следует обеспечить защитой от экспозиции с помощью соответствующего метода, например, надевания:

а) костюмов из нетканого, высокоплотного полиэтиленового волокна или непроницаемых моющихся защитных костюмов.

В зависимости от используемой разновидности респиратора в комплекте могут требоваться шлем-маски;

б) обуви из нетканого, высокоплотного полиэтиленового волокна, покрытия для голеней или легко очищаемых сапог;

в) подходящих одноразовых перчаток. Если требуется избегать прямого контакта с продукцией, следует надевать две пары перчаток. Раструбы перчаток следует плотно натягивать на манжеты рукавов защитного костюма или приклеивать к ним;

г) респиратора, устройств защиты глаз и лица вместе с соответствующими изолирующими средствами защиты дыхания (дыхательными аппаратами).

16. Используемые изолирующие средства защиты дыхания (дыхательные аппараты) должны обеспечивать подачу воздуха, безопасного для дыхания операторов – во избежание вдыхания ими воздуха из помещения. Работников необходимо соответствующим образом подготовить и аттестовать на предмет использования таких систем перед их входом в зону. Системы дыхания должны состоять из защитной маски, которая должна составлять неотъемлемую часть защитного костюма. В качестве изолирующих средств защиты дыхания (дыхательных аппаратов) могут использоваться:

а) система центральной подачи воздуха, соединенная с лицевой маской оператора с помощью гибких трубок и быстроразъемных муфт, также называемая шланговым респиратором (AR). Воздухопровод должен содержать систему односторонней подачи потока воздуха для предотвращения попадания контаминированного воздуха в лицевую маску во время ее подключения и отключения. Воздух необходимо обрабатывать для обеспечения подачи оператору воздуха комфортной температуры и влажности. Источником воздуха должен быть

вентилятор высокого давления или воздушный компрессор. При использовании воздушного компрессора он должен быть безмасляным или иметь фильтры для удаления масла;

б) закрытый аппарат дыхания (SCBA) или автоматический воздухоочищающий респиратор (PAPR), который безопасно крепится к поясу оператора и соединяется с лицевой маской оператора. Такая система забирает воздух из комнаты, в которой работает оператор и подводит порцию воздуха к лицевой маске с помощью вентилятора на батарее. AR обеспечивает улучшенную защиту по сравнению с аппаратом PAPR;

в) в случае зон со сниженной степенью контаминации иногда приемлем полумасковый картриджный респиратор с HEPA-фильтром из N95-бумажной фильтровальной маски.

17. Выбор вида респиратора зависит от соотношения между приемлемой OEL и документированным коэффициентом защиты (K3) респиратора.

18. Порции воздуха должны подвергаться фильтрации через финишный фильтр, которым должен быть HEPA-фильтр, соответствующий H13-фильтру по классификации стандарта EN 1822 (или аналогичного класса в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ EN 1822). Подача вдыхаемого воздуха к лицевой маске и (или) защитному костюму должна осуществляться во внутреннюю часть маски или костюма под положительным давлением относительно давления в производственном помещении.

19. Центральные системы подачи вдыхаемого воздуха должны иметь 100 %-ную резервную систему на случай сбоя основной системы. Она может быть в форме системы бутилированного газа, содержащей по меньшей мере 5-минутный запас. Переход с нормальной системы на

резервную должен быть автоматическим. Система должна предусматривать систему мониторинга и отправки сигналов тревоги на пульт с постоянным дежурством в следующих ситуациях:

- а) сбой основной системы обеспечения воздухом;
- б) температура, не соответствующая требованиям спецификации;
- в) влажность, не соответствующая требованиям спецификации;
- г) содержание диоксида углерода (CO_2), не соответствующее требованиям спецификации;
- д) содержание монооксида углерода (CO) не соответствующее требованиям спецификации
- е) содержание диоксида серы (SO_2) не соответствующее требованиям спецификации.

20. Вдыхаемый воздух необходимо фильтровать с помощью предфильтров, коалесцирующих фильтров и финишных фильтров чтобы обеспечить его соответствие минимальным спецификациям на качество воздуха для класса воздуха 3-9-1 в соответствии с классификацией ИСО 8573-1 и EN 12021:1999 или аналогичному классу в соответствии с техническими нормативными правовыми актами государств-членов.

21. Если воздух подается через центральную систему, воздуховоды не должны приводить к какой-либо контаминации, высвобождаемой в воздушный поток. Предпочтительно использовать трубы из нержавеющей стали. Финишные фильтры должны быть как можно ближе к точкам присоединения к оператору. Муфта оператора, соединяющаяся с подачей воздуха, должна быть индивидуальной муфтой, специфичной для системы вдыхаемого воздуха (во избежание случайного соединения с другой газовой системой).

VII. Защита окружающей среды

22. При использовании в производственном процессе опасных веществ, обрабатываемых на объекте, нельзя допускать попадания в атмосферу или прямого сброса в обычные канализационные системы продукции и ее остаточных количеств.

23. Следует обеспечивать защиту населения, находящегося вблизи производственного объекта, на котором осуществляется работа с опасными веществами от возможного вреда, наносимого этими опасными веществами.

24. Если жидкие стоки представляют риск небезопасности или контаминации, сток необходимо подвергать обработке перед его сливом в муниципальную канализацию.

25. Усиленная фильтрация воздуха, обеспечивающая защиту окружающей среды, рассматривается в разделе XII настоящего Руководства.

VIII. Внутренняя организация объекта

26. Помещения необходимо проектировать и конструировать для недопущения проникновения и выброса контаминантов. При проектировании объекта следует уделить внимание степени изоляции, обеспечиваемой оборудованием.

27. Связь между внутренней и внешней средой помещений необходимо обеспечивать с помощью воздушных шлюзов (PAL и (или) MAL), помещений для переодевания, передаточных шлюзов, передаточных окон, приспособлений для деконтаминации и т. д. Двери для входа и выхода персонала и перемещения материалов должны

иметь механизм блокировки или иную соответствующую систему для предотвращения открытия более чем одной двери одновременно.

28. Комнаты переодевания должны иметь разделительную скамью. На выходе из объектов их следует оборудовать душевыми для операторов.

29. Помещения проектируют и располагают, чтобы обеспечить создание требуемых каскадов давления и изоляцию.

30. Помещения (и оборудование) должны быть должным образом спроектированы и сооружены для облегчения их очистки и деконтаминации.

31. Производственную площадку и здания следует в достаточной степени описать в досье производственной площадки (с помощью планов и повествовательных объяснений), чтобы правильно отразить предназначение и условия использования всех помещений. В том числе:

на схемах и планах следует четко обозначить движение персонала и продукции;

следует указать деятельность, выполняемую вблизи площадки;

планы должны содержать описание систем вентиляции с указанием точек входа и выхода воздуха из этих систем вентиляции по отношению к точкам входа и выхода воздуха систем вентиляции других производственных участков.

32. Объект должен представлять собой герметичную структуру без утечек воздуха через потолки, щели или зоны обслуживания.

33. Зоны объекта, в которых открытая продукция представляет риск, следует содержать под отрицательным давлением по отношению к окружающей среде.

IX. Системы обработки воздуха

34. HVAC-система подлежит соответствующему проектированию, монтажу и обслуживанию для защиты продукции, персонала и окружающей среды.

35. Принципы направления воздушного потока, стандарты фильтрации воздуха, температура, влажность и связанные параметры должны соответствовать минимальным требованиям, установленным руководством по дополнительным требованиям к системам обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха при производстве нестерильных лекарственных форм.

36. В целях обеспечения базовых характеристик подачи и обработки воздуха объекты и помещения, работающие с опасными веществами, должны:

а) исключать прямой выпуск воздуха наружу;

б) обеспечивать при кондиционировании воздуха или вентиляции отрицательное давление в производственной среде помещений по отношению к давлению окружающей производственную зону среде. Градиенты давления воздуха должны обеспечивать отсутствие неконтролируемого тока воздуха между рабочей зоной и внешней окружающей средой;

в) обеспечивать включение соответствующих систем оповещения о давлении воздуха для предупреждения о произошедшем обращении направления каскадного перепада давления или утрате проектного состояния давления;

г) иметь установленные значения соответствующих уровня тревоги и уровня действия;

д) иметь резервные системы для соответствующего реагирования на сбой каскадного перепада давления;

е) обеспечивать запуск и остановку вентиляторов приточного и вытяжного воздуха должны быть синхронизированы таким образом, чтобы помещение оставалось при отрицательном давлении во время их пуска и выключения;

ж) обеспечивать каскадный перепад давления воздуха на объекте, несмотря на отрицательное значение по отношению к окружающей среде, должен соответствовать обычным фармацевтическим требованиям, предъявляемым к каскадному перепаду давления с точки зрения защиты продукции, задержки пыли и защиты персонала;

з) иметь визуальные индикаторы состояния давления в каждом помещении;

и) обеспечивать системы обработки воздуха без рециркуляции и выпускать наружу воздух через HEPA-фильтры, не подвергая его повторной рециркуляции. При этом для данной производственной зоны допускается повторная рециркуляция воздуха, но при условии дополнительной стадии HEPA-фильтрации отработанного воздуха (HEPA-фильтры, должны соответствовать по меньшей мере классу H13-фильтру по классификации стандарта EN 1822 (или аналогичного класса в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ EN 1822));

к) фильтровать отработанный воздух или рециркулирующий воздух через системы фильтрации, позволяющие осуществить безопасную замену фильтра или замену фильтра методом «из мешка в мешок». Система фильтрации должна состоять из фильтров предварительной очистки и HEPA-фильтров, оба фильтра должны быть

в составе системы, позволяющей осуществить безопасную замену фильтра или замену фильтра методом «из мешка в мешок»;

л) подавать фильтрованный воздух такого же стандарта, который подается в рабочую зону в комнаты переодевания персонала;

м) должны иметь подачу и вытяжку воздуха в воздушных шлюзах, передаточных шлюзах для обеспечения необходимого каскадного перепада давления и изоляции. В окончательном или изолирующем периметре, воздушном шлюзе или передаточном шлюзе, находящихся на границе с внешней зоной или зоной, к которой не применимы требования Правил производственной практики, должно поддерживаться положительное давление относительно окружающей среды для предотвращения попадания контаминирующих веществ на объект;

н) обеспечивать проход персонала (операторов) при выходе закрытой зоны, через систему деконтаминации если в помещении защита операторов обеспечивается недостаточно и их одежда загрязнена пылью. В качестве систем деконтаминации допускается использовать систему воздушного душа или водно-пылевого душа для удаления или контроля частиц пыли на одежде. Операторы должны проходить через эти системы деконтаминации до снятия рабочей одежды при посещении санитарно-бытовых помещений или столовой. При направлении на стирку, вся одежда, использованная на объекте, должна быть надежно упакована. Следует предусмотреть соответствующие средства для защиты персонала прачечной и предотвращения контаминации других предметов одежды, поступающих из неопасных помещений.

37. При необходимости следует принимать соответствующие меры для предотвращения тока воздуха из зоны первичной упаковки (через

отверстие типа «mouse hole» конвейера) в зону вторичной упаковки. Это может быть реализовано при наличии передаточного шлюза над отверстием типа «mouse hole» для промежуточной продукции, в котором поддерживается отрицательное давление по отношению как к зоне первичной, так и вторичной упаковки (рисунок 1).

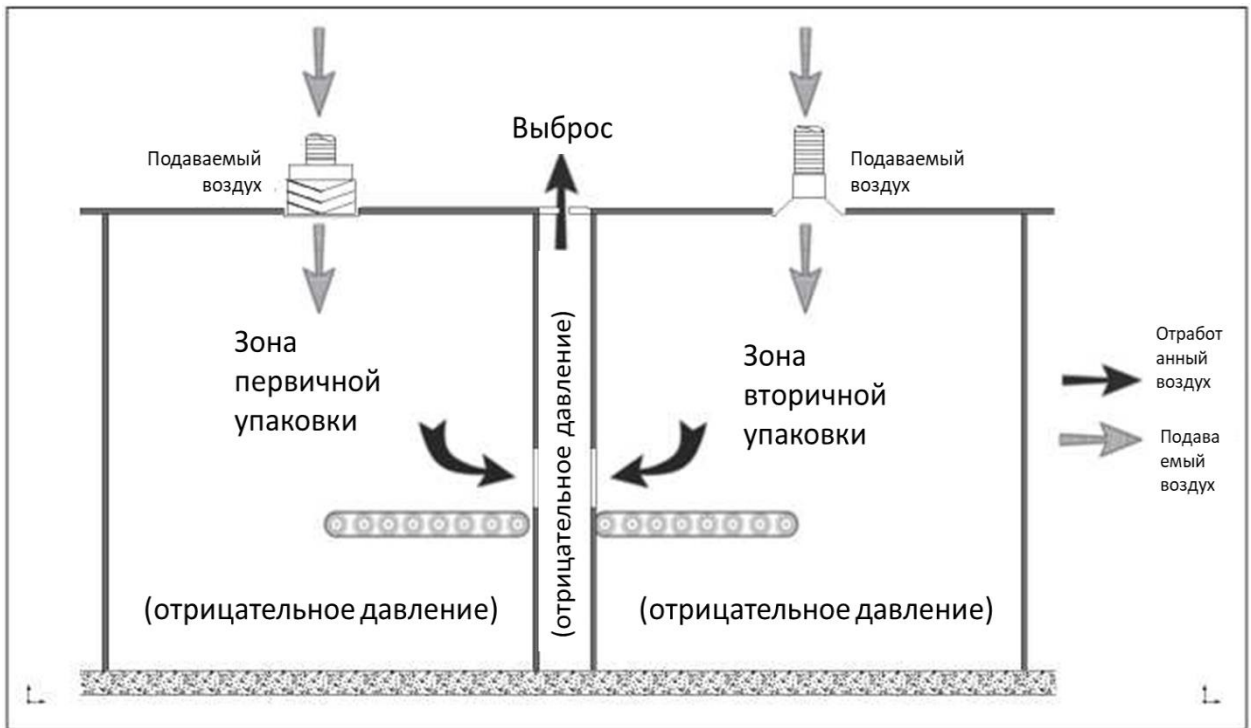


Рисунок 1. Типичная схема воздушного потока для контаминирующих веществ

38. По возможности, в конце системы подачи воздуха в помещения должны быть установлены HEPA-фильтры, для обеспечения защиты от перекрестной контаминации в случае сбоя в работе системы подачи воздуха в помещения.

39. В некоторых случаях может быть рассмотрено использование боксов биологической безопасности, изоляторов или перчаточных боксов в качестве средств изоляции продукта и защиты оператора.

40. В досье производственной площадки следует включать описание системы, включая чертежи фильтров и их спецификации,

кратность воздухообмена, градиенты давления, классы чистоты помещений и связанные с ними спецификации. Они должны быть доступны для инспектирования.

41. Следует предусмотреть индикацию градиентов давления, отслеживаемую с помощью цифровых или аналоговых индикаторов давления.

42. Для обеспечения безопасной работы помещений и постоянного поддержания систем следует предусмотреть экстренные источники энергии (например, дизельные генераторы).

Х. Установки для обработки воздуха

43. Установки для обработки воздуха (АНУ), подающие воздух на объект, должны соответствовать Правилам производственной практики и руководству по дополнительным требованиям к системам обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха при производстве нестерильных лекарственных форм. Фильтрация должна соответствовать концепциям зон и требуемой защите продукции.

44. Решение об использовании отработанного или рециркулируемого воздуха принимается ключевым персоналом производственной площадки по результатам оценки рисков.

45. При использовании систем с притоком только свежего воздуха, допускается предусмотреть роторный рекуператор. В таких случаях не должно быть никакой потенциальной утечки между подводимым и отводимым воздухом при его прохождении через роторный рекуператор. Относительное давление между системами подвода и отвода воздуха должно быть таково, чтобы система отвода воздуха работала при меньшем давлении, чем систем подвода (допускается

использовать альтернативы роторному рекуператору, например, перекрестные пластинчатые теплообменники, теплообменники с тепловыми трубами и с водяным змеевиком).

46. При использовании вращающегося теплообменника с целью предотвращения потенциальной перекрестной контаминации необходимо использовать принципы управления рисками.

47. При необходимости рециркуляции обработанного воздуха, он должен пройти через систему фильтрации с безопасной заменой фильтров, до поступления в установку для обработки воздуха. Вентилятор подачи отработанного воздуха может быть частью установки для обработки воздуха; однако установка для фильтрации с безопасной заменой фильтров должна быть выделенным устройством. При таком расположении возвращаемый воздух проходит через два набора HEPA-фильтров последовательно, то есть, через фильтры отработанного воздуха в корпусе установки для фильтрации с безопасной заменой фильтров и HEPA-фильтры приточного воздуха. В зависимости от классификации чистого помещения объекта, HEPA-фильтры приточного воздуха могут быть либо расположены в установке для обработки воздуха, либо на выходах диффузоров подающего воздуховода.

48. Запуск и остановка вентиляторов приточного и вытяжного воздуха и связанных вентиляторов системы вентиляции должны быть синхронизированы таким образом, чтобы в помещениях сохранялось проектное давление и соотношения воздушных потоков во время пуска и выключения. Функционирование системы должно останавливаться при выключении вентиляторов. Такая последовательность работы системы вентиляции также должна применяться при остановке любого

из вентиляторов для гарантии отсутствия обратного потока воздуха в системе.

XI. Фильтродержатели с системой безопасной замены фильтров

49. Фильтродержатели с системой безопасной замены фильтров или заменой фильтра методом «из мешка в мешок», должны быть соответствующим образом сконструированы для обеспечения защиты оператора и предотвращения попадания пыли из фильтров в атмосферу при замене фильтров.

50. В качестве фильтров тонкой очистки в установке безопасной замены должны использоваться НЕРА-фильтры соответствующие H13-фильтру по классификации стандарта EN 1822 (или аналогичного класса в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ EN 1822). При рециркуляции отработанного воздуха с высоким содержанием пыли период работоспособности НЕРА-фильтров может быть увеличен путем применения в линии подачи воздуха фильтров предварительной фильтрации. Фильтры, используемые для предварительной фильтрации, также должны заменяться методом замены «из мешка в мешок».

51. Для систем вытяжной вентиляции, в которых выброс контаминированного воздуха считается особенно опасным, следует предусмотреть два набора НЕРА-фильтров для обеспечения дополнительной защиты в случае нарушения целостности первого фильтра.

52. Все наборы фильтров должны снабжаться дифференциальными манометрами для индикации нагрузки пыли на фильтр и оставшегося срока службы фильтров. Для подключения к этим манометрам

используются трубки из меди или нержавеющей стали. Не следует использовать трубки из пластика, который может разрушаться, вызывая опасность контаминации. Трубные соединения с корпусом фильтра должны быть снабжены задвижками для безопасного снятия или калибровки манометров.

53. Мониторинг фильтров должен проводиться через регулярные промежутки времени для предотвращения чрезмерного загрязнения, что может приводить к проходу частиц пыли через фильтрующий материал, или разрыву фильтра, что приведет к контаминации.

54. Для мониторинга состояния фильтров можно внедрить компьютерные системы мониторинга данных.

55. На манометрах фильтра должны быть отмечены значения перепада давления на чистых фильтрах и предельно допустимые значения перепада давления на фильтрах, при достижении которых необходима замена фильтров.

56. Испытания на утечку установленных фильтров необходимо проводить в соответствии со стандартом ИСО 14644-3. Для этого должны быть предусмотрены валидационные порты подачи (выше фильтра) и порты контроля (ниже фильтра).

57. Вытяжной вентилятор воздуха на системе безопасной смены фильтров должен располагаться после фильтров, чтобы фильтродержатель находился под отрицательным давлением. Такое расположение вентилятора и фильтра затрудняет проведение испытаний фильтра на целостность, поэтому в таких конструкциях следует предусмотреть систему обводного клапана как показано на рисунке 2, чтобы воздух мог циркулировать через HEPA-фильтры при открытых портах. В качестве альтернативного варианта возможно использование

независимой системы вспомогательных вентиляторов с соответствующими запорными клапанами.

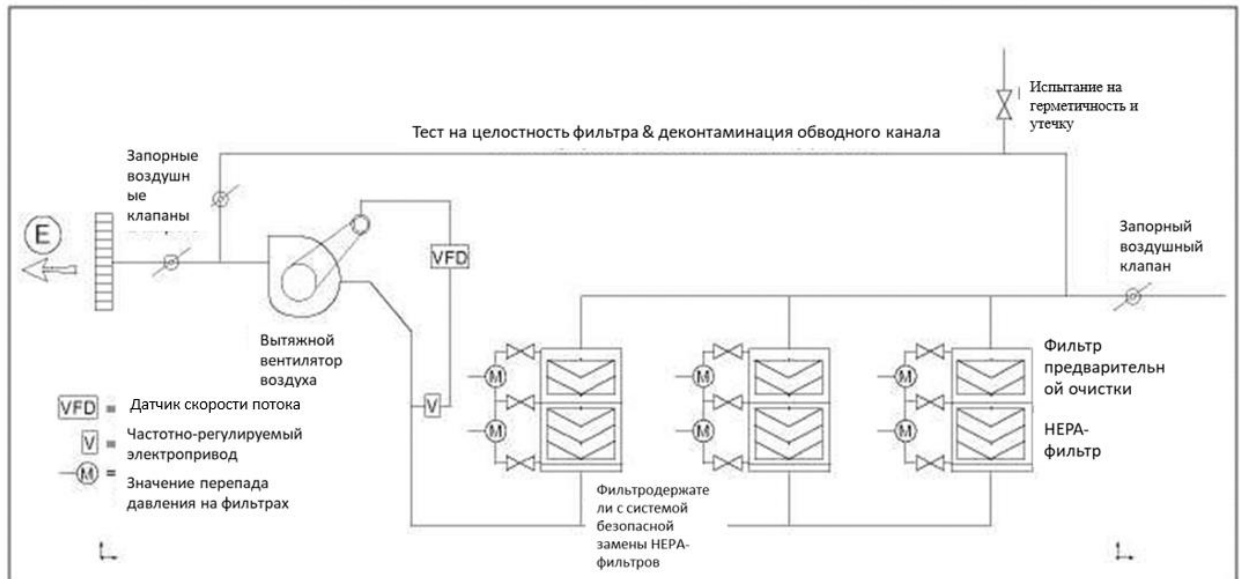


Рисунок 2. Схема обводной линии фильтра с безопасной заменой фильтра

58. Обводная система, показанная на рисунке 2, также позволяет осуществлять деконтаминацию фильтров с помощью циркуляции средств для санитарной обработки.

59. Воздух, проходящий через какие-либо системы вытяжной вентиляции объекта, в том числе системы пылеудаления, вакуумную систему вытяжки, вытяжную систему сушки с псевдоожиженным слоем и вытяжную систему установки для нанесения оболочки, должен проходить через установки фильтров с безопасной заменой фильтров до того, как попадет в атмосферу.

60. Все точки вывода воздуха из здания должны располагаться как можно дальше от точек забора воздуха, и на максимально высоком уровне, чтобы свести к минимуму возможность повторного забора отработанного воздуха. При размещении точек вывода и забора воздуха следует учитывать преобладающие и сезонные направления ветра.

61. При работе с избыточно загрязненным пылью воздухом необходимо предусмотреть пылеуловитель или пылеулавливающую камеру, при этом пылеуловитель должен располагаться в закрытом помещении под отрицательным давлением. Для защиты операторов во время удаления пыли из коллекторных корзин необходимо обеспечить контроль доступа, обслуживающих работников, индивидуальные средства защиты и системы вдыхаемого воздуха.

62. Портативные пылесосы и портативные устройства для сбора пыли должны быть оснащены HEPA-фильтрами соответствующими H13-фильтру по классификации стандарта EN 1822 (или аналогичного класса в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ EN 1822). Такие устройства следует опорожнять и очищать в помещении с отрицательным давлением относительно давления окружающей среды. Персонал производственной площадки следует обеспечить подходящими индивидуальными средствами защиты.

63. Все сведения о безопасном удалении всех контаминированных фильтров и пыли должны быть документально оформлены.

ХII. Системы деконтаминации персонала

64. При необходимости следует предусмотреть средства для деконтаминации одежды персонала, выходящего с объекта. Для этого могут использоваться воздушный душ, микрокапельный душ, обычный водный душ или другие соответствующие устройства.

65. Воздушный душ представляет собой воздушный шлюз, в котором воздух с высокой скоростью подается через воздушные сопла (например, с боковых сторон шлюза), чтобы вытеснить частицы пыли. Воздухозаборные решетки (например, на низком уровне) должны

отводить воздух и возвращать его в систему фильтрации. Также некоторые воздушные души могут на выходе включать вертикальный однонаправленный воздушный поток, чтобы смыть контаминанты. При использовании воздушного душа его необходимо правильно спроектировать для эффективного удаления пыли.

Фильтрация приточного и отработанного или выпускаемого воздуха в системе деконтаминации персонала должна выполняться по тем же стандартам фильтрации, что и на самой производственной площадке. Вентилятор должен, как правило, активироваться открыванием двери при входе оператора в душевую и иметь таймер на выходной двери с целью обеспечения достаточного времени для эффективной деконтаминации.

66. Для удаления контаминирующих веществ в зоне выхода материалов можно использовать очищающие устройства, аналогичные воздушному или аэрозольному душу в системе деконтаминации персонала.

67. Системы аэрозольной деконтаминации допускается также использовать для дезактивации контаминирующих веществ на одежде оператора или для прилипших к одежде контаминирующих веществ, для предотвращения их распространения персоналом.

68. После принятия душа персонал должен сменить одежду на чистую.

ХIII. Вывод сточных отходов

69. Жидкие и твердые сточные отходы следует обработать так, чтобы не подвергать продукцию, персонал и окружающую среду риску контаминации.

70. Все сточные отходы необходимо утилизировать безопасно с документированием способа утилизации. При использовании внешних подрядчиков для утилизации сточных отходов они должны иметь сертификацию, разрешающую им работать с опасными продуктами и обрабатывать их.

XIV. Обслуживание производственной площадки, работающей с опасными веществами

71. Эффективная и безопасная эксплуатация производственной площадки, работающей с опасными веществами, зависит от регулярности ее обслуживания, обеспечивающего поддержание всех параметров производственной среды в установленных пределах. Регулярность такого обслуживания следует устанавливать в соответствии с принципами управления рисками, изложенными в Правилах производственной практики и руководстве по дополнительным требованиям к системам обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха при производстве нестерильных лекарственных форм.

XV. Квалификация и валидация

72. Квалификацию и валидацию всех технологических и производственных линий производственной площадки проводят в соответствии с Правилами производственной практики.
