



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ КОЛЛЕГИЯ

РЕКОМЕНДАЦИЯ

«21» мая 2020 г.

№ 9

г. Москва

О Руководстве по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3 и пунктом 1 статьи 9 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года,

в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств для устранения различий в требованиях, предъявляемых к процессам производства лекарственных средств, содержащих опасные вещества,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при производстве лекарственных средств, содержащих опасные вещества, в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза,

утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77, применять Руководство по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества, согласно приложению.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической
комиссии



М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 21 мая 2020 г. № 9

РУКОВОДСТВО
по производству лекарственных средств,
содержащих опасные вещества

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство устанавливает подходы к организации фармацевтического производства, применяемые при промышленном производстве лекарственных средств (в том числе активных фармацевтических субстанций), содержащих такие опасные вещества, как некоторые гормоны, стероиды и цитотоксины (далее – продукция).

2. Настоящее Руководство в рамках обеспечения безопасности труда персонала, занятого в производстве продукции, связано с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики), руководством по дополнительным требованиям к системам обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха при производстве нестерильных лекарственных форм лекарственных препаратов, определяемом Евразийской экономической комиссией (далее – руководство по воздухоподготовке), а также с санитарными и строительными

требованиями к отделочным материалам и общему техническому обслуживанию процесса производства такой продукции в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее – государства-члены).

3. Настоящее Руководство распространяется на все производственные зоны в которых производство продукции может приводить к перекрестной контаминации, экспозиции персонала или попаданию опасных веществ в окружающую среду. Такие критические производственные зоны включают в себя помещения для разработки технологического процесса, площадки, на которых осуществляется производство и хранение активной фармацевтической субстанции, а также производятся лекарственные препараты.

4. Продукцию следует производить в закрытых системах. В случае если производство продукции в закрытых системах невозможно, следует представить обоснование этого в досье производственной площадки.

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 пребывание персонала в критической производственной зоне, и которая обеспечивает степень контроля контаминации ниже, чем степень контроля контаминации обеспечиваемая барьерным изолятором;

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

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

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

«изоляция» – действие по ограничению распространения продукции, пыли или контаминантов за пределы одной производственной зоны;

«каскадный перепад давления» – процесс, при котором воздух течет из производственной зоны, в которой поддерживается более высокое давление, в производственную зону с меньшим давлением;

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

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

«опасное вещество или продукт» – вещество или продукт, которые могут представлять существенный риск здоровью или загрязнения окружающей среды;

«помещение» – объект в котором создана искусственная среда, а также вспомогательная инфраструктура, в пределах которых работает система, обеспечивающая соответствие производственной зоны в данном объекте заданному классу чистоты и связанным с ним контрольным параметрам;

«рабочий диапазон» – диапазон валидированных критических параметров окружающей производственной среды, обеспечивающий возможность производства продукции, показатели качества которой находятся в заданных границах;

«система обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) (система контроля окружающей среды (ECS))» – климатическая система, которая обеспечивает обогрев, вентиляцию и кондиционирование воздуха промышленной зоны;

«средства индивидуальной защиты» – одежда и оборудование, необходимые для защиты персонала на его рабочем месте;

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

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

«уровень тревоги» – уровень, который достигается при превышении обычного рабочего диапазона критического параметра, что предполагает потенциальную необходимость принятия корректирующих мер для недопущения достижения уровня действия;

«установка подготовки воздуха (AHU)» – установка, предназначенная для кондиционирования воздуха и обеспечения требуемого движения воздуха на объекте;

«HEPA фильтр» – высокоэффективный воздушный фильтр.

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

III. Указания по проектированию и эксплуатации производственных объектов, на территории которых производятся лекарственные средства, содержащие опасные вещества

6. Проектирование и эксплуатация производственных объектов, на территории которых производятся лекарственные средства, содержащие опасные вещества должны соответствовать основным принципам Правил надлежащей производственной практики в целях:

- а) обеспечения качества продукции;
- б) защиты персонала на каждой технологической операции от возможного вредного действия продукции;
- в) защиты окружающей среды от контаминации и защиты населения от возможного вредного действия продукции.

7. Производство продукции следует осуществлять в отдельных, специально предназначенных и обеспеченных всем необходимым помещениях. Такие помещения могут располагаться в одном здании вместе с помещениями, предназначенными для производства другой продукции, но должны быть отделены физическим барьером и иметь отдельные входы, комнаты для персонала и системы подготовки воздуха. При оценке рисков следует определить степень разделения прилежащих помещений и возможность пользования общими вспомогательными системами.

8. Предпочтительно проектировать закрытые производственные объекты.

9. В целях обеспечения эффективной эксплуатации производственного объекта следует предусмотреть:

а) соответствующее проектирование и размещение помещений для обеспечения безопасного обращения с обрабатываемым сырьем и исходными материалами. Следует проектировать производственные процессы с использованием закрытых систем или барьерной технологии в целях повышения защиты персонала и продукции от контаминации опасными веществами;

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

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

г) установку систем вывода воздуха;

д) использование персоналом в процессе производства продукции средств индивидуальной защиты;

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

ж) соблюдение промышленной гигиены (мониторинг показателей экспозиции опасных веществ, которой подвергается персонал);

з) проведение медицинского контроля (мониторинг значений степени профессиональной экспозиции у персонала) и административного контроля.

IV. Оценка рисков

10. Не вся продукция обладает одинаковой фармакологической активностью, поэтому для определения потенциальной опасности для

персонала и окружающей среды следует проводить оценку рисков. При оценке рисков необходимо определить, какие фазы циклов производства и контроля качества лекарственного препарата, начиная с производства активной фармацевтической субстанции и заканчивая реализацией готовой продукции, будут попадать в процедуру оценки рисков в соответствии с настоящим Руководством. Оценка рисков для окружающей среды включает в себя оценку контаминации воздуха и жидких сточных отходов.

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 персонала, и (или) населения, и (или) окружающей среды.

12. При проведении оценки рисков следует учитывать:

токсикологические данные (например, разрешенные значения степени профессиональной экспозиции);

законодательство государств-членов по безопасности и гигиене труда;

санитарное нормирование показателей степени профессиональной экспозиции в окружающей производственной среде;

иные факторы оценки рисков.

V. Предупреждение контаминации опасными веществами продукции, не содержащей опасные вещества

13. Требования, предъявляемые к производству продукции в части ее защиты от контаминации, в том числе перекрестной, класса чистоты воздуха производственных помещений, его температуры и влажности не должны отличаться от требований, предъявляемых к производству

других лекарственных средств, которые приведены в Правилах надлежащей производственной практики и Руководстве по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 г. № 1.

VI. Средства индивидуальной защиты и изолирующие средства защиты дыхания (дыхательные аппараты)

14. При проектировании объекта и производственного оборудования, предназначенного для использования в процессе производства опасных веществ следует предусмотреть обеспечение изоляции продукции и защиты персонала средствами индивидуальной защиты в соответствии с требованиями ТР ТС 019/2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты», утвержденного Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 878, в том числе на случай утечки опасных веществ или чрезвычайного происшествия, например отказа систем изоляции. Если для используемого в производственном процессе материала иное не указано в паспорте безопасности, выданном производителем такого материала, персонал следует обеспечить защитой от экспозиции опасными веществами с применением средств индивидуальной защиты:

а) костюмов из нетканого, высокоплотного полиэтиленового волокна или непроницаемых моющихся защитных костюмов в том числе костюмов со шлем-масками (в зависимости от используемых моделей респираторов);

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

в) одноразовых перчаток. Если требуется избегать прямого контакта с продукцией, следует надевать 2 пары перчаток. Раструбы перчаток следует плотно натягивать на манжеты рукавов защитного костюма или приклеивать к ним;

г) респиратора, устройств защиты глаз и лица, а также изолирующих средств защиты дыхания (дыхательных аппаратов).

15. Используемые изолирующие средства защиты дыхания (дыхательные аппараты) должны обеспечивать подачу воздуха, безопасного для дыхания, во избежание вдыхания воздуха из помещения. Персонал следует соответствующим образом подготовить и аттестовать на предмет использования таких систем перед его входом в производственную зону. Системы дыхания должны состоять из защитной маски, которая должна составлять неотъемлемую часть изолирующего средства защиты дыхания. В качестве изолирующих средств защиты дыхания (дыхательных аппаратов) могут использоваться:

а) система центральной подачи воздуха, соединенная с лицевой маской с помощью гибких трубок и быстроразъемных муфт (шланговый респиратор (AR)). Воздухопровод должен содержать систему односторонней подачи потока воздуха для предотвращения попадания контаминированного воздуха в лицевую маску во время ее подключения и отключения. Подаваемый воздух должен быть подготовлен таким образом, чтобы обеспечивать подачу персоналу воздуха комфортной температуры и влажности. Источником воздуха должен быть вентилятор высокого давления или воздушный компрессор (безмасляный или с фильтрами для удаления масла);

б) закрытый аппарат дыхания (SCBA) или автоматический воздухоочищающий респиратор (PAPR), который безопасно крепится к поясу оператора и соединяется с лицевой маской. Такая система забирает воздух из комнаты, в которой работает персонал, и подводит порцию воздуха к лицевой маске с помощью вентилятора, работающего от батареи. Шланговый респиратор обеспечивает улучшенную защиту по сравнению с автоматическим воздухоочищающим респиратором;

в) полумасковый картриджный респиратор с HEPA фильтром или бумажная защитная маска класса N95 – в зонах со сниженной степенью контаминации.

16. Выбор вида респиратора зависит от соотношения приемлемой степени профессиональной экспозиции с коэффициентом защиты респиратора, указанным в его сертификате и внесенным в досье производственной площадки.

17. Воздух должен подвергаться фильтрации через финишный HEPA фильтр, класса H13 согласно межгосударственному стандарту ГОСТ EN 1822 (или фильтр с аналогичными характеристиками согласно стандарту EN 1822 Европейского комитета по стандартизации). Подача воздуха для дыхания к лицевой маске и (или) защитному костюму должна осуществляться во внутреннюю часть маски или костюма под положительным давлением по отношению к давлению в окружающей производственной зоне.

18. Центральные системы подачи воздуха для дыхания должны иметь 100 %-ную резервную систему на случай отказа основной системы. Она может быть в виде системы газовых баллонов, содержащей по меньшей мере 5-минутный запас воздуха для дыхания. Переход с основной системы на резервную должен быть

автоматическим. Центральная система подачи воздуха для дыхания должна предусматривать систему мониторинга и отправки сигналов тревоги на пульт с организованным 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.

19. Воздух для дыхания необходимо фильтровать с помощью предфильтров, коалесцирующих фильтров и финишных фильтров, чтобы обеспечить его соответствие минимальным требованиям к качеству воздуха для класса воздуха 3-9-1 в соответствии со стандартом ISO 8573-1 Международной организации по стандартизации и стандартом EN 12021 Европейского комитета по стандартизации (или аналогичному классу в соответствии со стандартами государств-членов).

20. Если воздух подается через центральную систему, воздуховоды не должны приводить к какой-либо контаминации, высвобождаемой в воздушный поток. Для воздуховодов предпочтительно использовать трубы из нержавеющей стали. Финишные фильтры должны располагаться как можно ближе к точкам присоединения к персоналу. Муфта оператора, соединяющаяся с источником воздуха, должна быть

индивидуальной, специфичной для системы воздуха для дыхания (во избежание случайного подключения к другой газовой системе).

VII. Защита окружающей среды

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

22. Следует обеспечивать защиту населения, находящегося вблизи фармацевтического производства, на котором осуществляется работа с опасными веществами, от возможного вреда, наносимого этими веществами.

23. Если жидкие сточные отходы представляют угрозу безопасности человеку или окружающей среде или создают риск контаминации общей системы канализации, их следует подвергнуть обработке с целью устранения активных остатков опасных веществ перед сливом отходов в общую систему канализации.

VIII. Внутренняя организация производственных зон

24. Помещения следует проектировать таким образом, чтобы предотвратить или не допустить проникновение и выброс опасных веществ за пределы производственной зоны. При проектировании объекта следует уделить внимание изоляции производственной зоны, обеспечиваемой оборудованием.

25. Связь между внутренней средой производственных помещений и внешней окружающей средой необходимо обеспечивать с помощью тамбур-шлюзов с воздушным душем для персонала (PAL шлюз) и (или)

тамбур-шлюзов с воздушным душем для материалов (МАЛ шлюз), помещений для переодевания, передаточных шлюзов, передаточных окон, устройств 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.

26. Комнаты для переодевания должны иметь разделительную скамью. На комнаты переодевания выходе из производственных помещений следует оборудовать душевыми для персонала.

27. При проектировании помещений следует обеспечить создание необходимых для безопасной работы каскадов давления и изоляции, а также возможность выполнения их очистки и деконтаминации.

28. Производственную площадку и входящие в ее состав здания следует достаточно подробно 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 маршруты перемещения персонала и продукции;

следует указать виды деятельности, выполняемые вблизи площадки.

Планы производственной площадки 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 зон.

29. Производственная зона должна представлять собой герметичную структуру без утечек воздуха через потолки, щели или сообщающиеся с ней зоны обслуживания.

30. Помещения производственной зоны, в которых открытая продукция представляет риск, следует содержать под отрицательным давлением по отношению к окружающей среде.

IX. Системы подготовки воздуха

31. Систему обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) следует проектировать, монтировать и обслуживать таким образом, чтобы обеспечивать защиту от контаминации опасными веществами продукции, персонала и окружающей среды.

32. Направление воздушного потока, процессы фильтрации воздуха, температура воздуха, влажность воздуха и другие связанные с процессом воздухоподготовки параметры должны соответствовать минимальным требованиям, установленным руководством по воздухоподготовке.

33. Для обеспечения минимальных необходимых характеристик подачи и подготовки воздуха объекты и помещения производственной зоны, где производится продукция, следует:

а) исключить прямой выпуск воздуха наружу;

б) обеспечить при кондиционировании воздуха или вентиляции отрицательное давление в производственной зоне по отношению к давлению внешней среды, окружающей производственную зону. Градиенты давления воздуха должны исключить возможность возникновения неконтролируемого потока воздуха между производственной зоной и внешней окружающей средой;

в) обеспечить срабатывание соответствующих систем оповещения об изменении заданного давления воздуха для предупреждения о любом

изменении направления каскадного перепада давления или потере установленного при проектировании уровня давления воздуха;

г) установить значения уровня тревоги и уровня действия в системе подготовки воздуха;

д) установить резервную систему подготовки воздуха для переключения на резервную систему при сбое каскадного перепада давления в основной системе подготовки воздуха;

е) обеспечить синхронизацию запуска и остановки вентиляторов приточного и вытяжного воздуха таким образом, чтобы помещение оставалось при отрицательном давлении во время их пуска и выключения;

ж) обеспечить:

сохранение каскадного перепада давления воздуха в помещениях производственной зоны, при отрицательном значении давления воздуха по отношению к давлению воздуха окружающей среды;

выполнение требований, предъявляемых к каскадному перепаду давления в отношении защиты продукции от контаминации опасными веществами, защиты персонала от воздействия опасных веществ и исключения распространения пыли за пределы одной производственной зоны;

з) установить визуальные индикаторы состояния давления в каждом помещении производственной зоны;

и) установить системы подготовки воздуха без рециркуляции и выпуска воздуха наружу через НЕРА фильтры без повторной рециркуляции. При этом в производственной зоне, где производится продукция допускается рециркуляция воздуха при условии дополнительной фильтрации отработанного воздуха через НЕРА

фильтры (HEPA фильтры, должны соответствовать классу H13 или выше по классификации межгосударственного стандарта ГОСТ EN 1822 (или аналогичному классу в соответствии со стандартом EN 1822 Европейского комитета по стандартизации));

к) фильтровать отработанный воздух или рециркулирующий воздух через системы фильтрации, включающие в себя фильтры предварительной очистки и HEPA фильтры, позволяющие осуществить безопасную замену фильтра или замену фильтра методом «из мешка в мешок» (замена осуществляется путем помещения фильтра в специальный мешок в момент извлечения фильтра из системы фильтрации воздуха);

л) подавать фильтрованный воздух такого же качества и состава, который подается в рабочую зону и в комнаты для переодевания персонала;

м) обеспечить подачу и вытяжку воздуха в воздушных шлюзах и передаточных шлюзах для создания необходимого каскадного перепада давления и изоляции производственной зоны от внешней окружающей среды. Для предотвращения распространения контаминирующих веществ за пределы производственной зоны в окончательном или изолирующем периметрах производственной зоны, воздушном или передаточном шлюзах, находящихся на границе производственной зоны с внешней окружающей средой или иной производственной зоной, к которой не применимы требования Правил надлежащей производственной практики, должно поддерживаться положительное по отношению к внешней окружающей среде давление;

н) обеспечить при выходе из закрытой зоны проход персонала, через систему деконтаминации в случае если в помещении защита персонала от опасных веществ обеспечивается недостаточным образом

и одежда персонала загрязнена пылью. В качестве системы деконтаминации допускается использовать системы воздушного душа или микрокапельного (водного пылевого, аэрозольного) душа для удаления частиц пыли на одежде или снижения их содержания до заданного уровня. При посещении санитарно-бытовых помещений или столовой персонал должен проходить через системы деконтаминации в рабочей одежде. При направлении одежды, использованной персоналом в процессе работы на производственной площадке на стирку ее необходимо надлежащим образом упаковать. Следует предусмотреть наличие необходимых средств защиты от опасных веществ персонала прачечной и предотвращения контаминации опасными веществами поступающей в стирку одежды персонала, работающего в неопасных помещениях.

34. При необходимости производителю следует принимать меры для предотвращения возникновения потока воздуха через соединение туннельного типа («mouse hole») в конвейере между производственной зоной, где осуществляется первичная упаковка продукции и производственной зоной, где осуществляется вторичная упаковка продукции. Это может быть реализовано посредством создания над соединением туннельного типа («mouse hole») передаточного шлюза для промежуточной продукции, в котором будет поддерживаться отрицательное давление как по отношению к производственной зоне первичной упаковки, так и производственной зоне вторичной упаковки (рисунок 1).

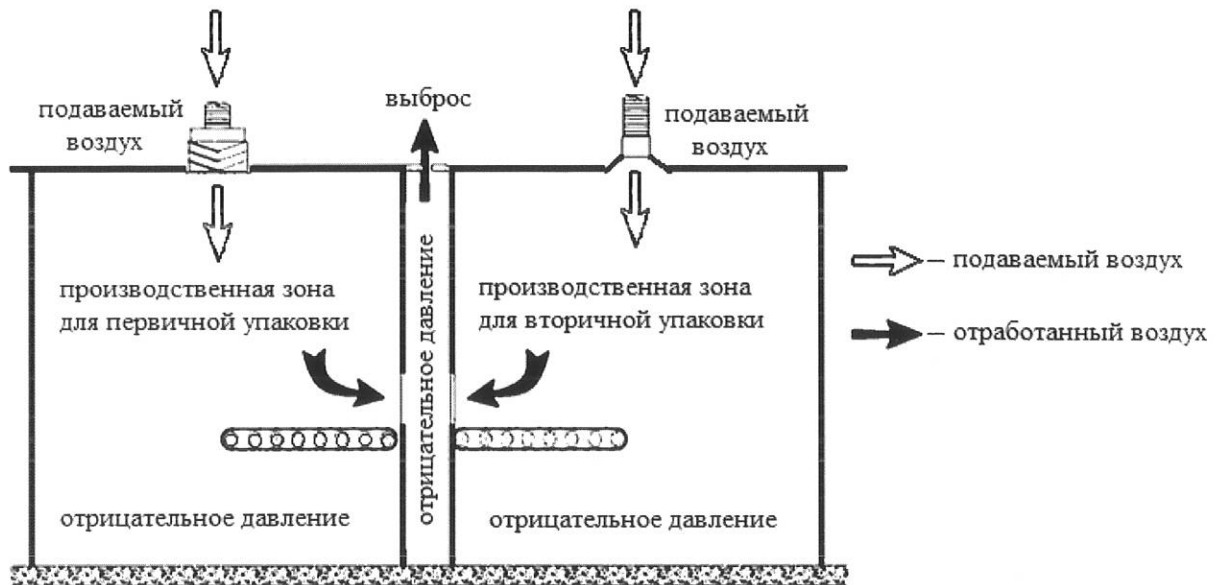


Рис. 1. Схема воздушного потока по которому происходит перенос контаминирующих веществ

35. Следует установить HEPA фильтры на выходе системы подачи воздуха в помещения, для обеспечения защиты продукции от перекрестной контаминации опасными веществами в случае сбоя в работе системы подачи воздуха.

36. В некоторых случаях для изоляции продукции и защиты персонала от воздействия опасных веществ могут использоваться боксы биологической безопасности, барьерные изоляторы или перчаточные боксы.

37. Досье производственной площадки должно содержать:
описание системы подачи воздуха, в том числе чертежи фильтров и их спецификации;

указание кратности воздухообмена, градиентов давления;

указание классов чистоты помещений и их спецификаций.

Все объекты указанные в досье производственной площадки должны быть доступны для инспектирования уполномоченными органами.

38. В производственных помещениях следует обеспечить наличие визуальной индикации градиентов давления и их запись с использованием цифровых или аналоговых регистраторов давления.

39. Для обеспечения безопасной эксплуатации помещений и постоянного поддержания в рабочем состоянии систем подготовки воздуха следует предусмотреть на производственной площадке наличие резервных источников питания (например, дизельные генераторы).

Х. Установки подготовки воздуха

40. Установки подготовки воздуха, подающие воздух на объект, должны соответствовать требованиям Правил надлежащей производственной практики и руководству по воздухоподготовке. Фильтрация воздуха должна соответствовать условиям зон чистых помещений и требуемой защите продукции от контаминации опасными веществами.

41. Решение об использовании отработанного или рециркулируемого воздуха принимается ключевым персоналом по результатам оценки рисков контаминации продукции опасными веществами, причинения вреда здоровью персонала, потребителей и окружающей среде.

42. При использовании систем подготовки воздуха с притоком только свежего воздуха, допускается установка в систему роторного рекуператора. В таких случаях не должно быть никакой потенциальной утечки между линиями подводимого и отводимого воздуха при его прохождении через роторный рекуператор. Относительный перепад давления между линиями подвода и отвода воздуха должно быть таким, чтобы линия отвода воздуха работала при меньшем давлении, чем

линия подвода воздуха (например, вместо роторного рекуператора допускается использовать перекрестные пластинчатые теплообменники, теплообменники с тепловыми трубами и теплообменники с водяным змеевиком).

43. При использовании вращающегося теплообменника с целью предотвращения потенциальной перекрестной контаминации продукции опасными веществами следует принять меры, разработанные на основе применения концепции управления рисками.

44. При необходимости рециркуляции обработанного воздуха, он должен пройти через систему фильтрации с безопасной заменой фильтров, до поступления в установку подготовки воздуха. Вентилятор подачи отработанного воздуха может быть частью установки подготовки воздуха; однако система фильтрации воздуха с безопасной заменой фильтров должна быть установлена отдельно от установки подготовки воздуха. При таком расположении установки подготовки воздуха и системы фильтрации воздуха возвращаемый в контур системы воздух последовательно проходит через два набора НЕРА фильтров, то есть, через фильтры отработанного воздуха, расположенные в корпусе системы фильтрации воздуха с безопасной заменой фильтров и НЕРА фильтры приточного воздуха. В зависимости от класса чистого помещения, НЕРА фильтры приточного воздуха могут быть расположены в установке подготовки воздуха, либо на выходах из диффузоров подающего воздуховода.

45. Запуск и остановка вентиляторов линий приточного и вытяжного воздуха и других связанных вентиляторов системы вентиляции должны быть синхронизированы таким образом, чтобы в помещениях сохранялось проектное давление и соотношения воздушных потоков во время пуска и выключения. При выключении

вентиляторов функционирование системы должно прекращаться после выключения вентиляторов. Такая последовательность работы системы вентиляции также должна соблюдаться при остановке любого вентилятора для предупреждения возникновения обратного потока воздуха в системе.

XI. Фильтродержатели с системой безопасной замены фильтров

46. Фильтродержатели с системой безопасной замены фильтров или заменой фильтров методом «из мешка в мешок» должны иметь конструкцию, обеспечивающую защиту персонала и предотвращение попадания пыли из фильтров в атмосферу при их замене.

47. В качестве фильтров тонкой очистки в установке безопасной замены должны использоваться НЕРА фильтры, соответствующие классу Н13 или выше 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 «из мешка в мешок».

48. Для систем вытяжной вентиляции, в которых выброс контаминированного воздуха особенно опасен, следует предусмотреть два набора НЕРА фильтров для обеспечения дополнительной защиты в случае нарушения целостности первого набора НЕРА фильтров.

49. 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.

50. Мониторинг фильтров должен проводиться на регулярной основе для предотвращения чрезмерного загрязнения, приводящего к проникновению частиц пыли через фильтрующий материал или разрыву фильтра, что приведет к контаминации.

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

52. На манометрах фильтров должны быть отмечены значения перепада давления для чистых фильтров и предельно допустимые значения перепада давления для фильтров, при достижении которых фильтры подлежат замене.

53. Испытания установленных фильтров на утечку необходимо проводить в соответствии со стандартом ISO 14644-3 Международной организации по стандартизации (или в соответствии со стандартами государств-членов, аналогичными данному стандарту). Для этого должны быть предусмотрены валидационные порты подачи (выше фильтра) и порты контроля (ниже фильтра).

54. Вытяжной вентилятор воздуха на системе безопасной замены фильтров должен располагаться после фильтров, чтобы фильтродержатель находился под отрицательным давлением. Такое расположение вентилятора и фильтра затрудняет проведение испытаний фильтра на целостность, поэтому в указанных конструкциях следует предусмотреть наличие системы обводного канала, как показано на

рисунке 2, чтобы во время проведения испытаний на целостность фильтров воздух мог циркулировать через HEPA фильтры при открытых портах системы подготовки воздуха.

В качестве альтернативного варианта возможно использование независимой системы вспомогательных вентиляторов с соответствующими запорными воздушными клапанами.

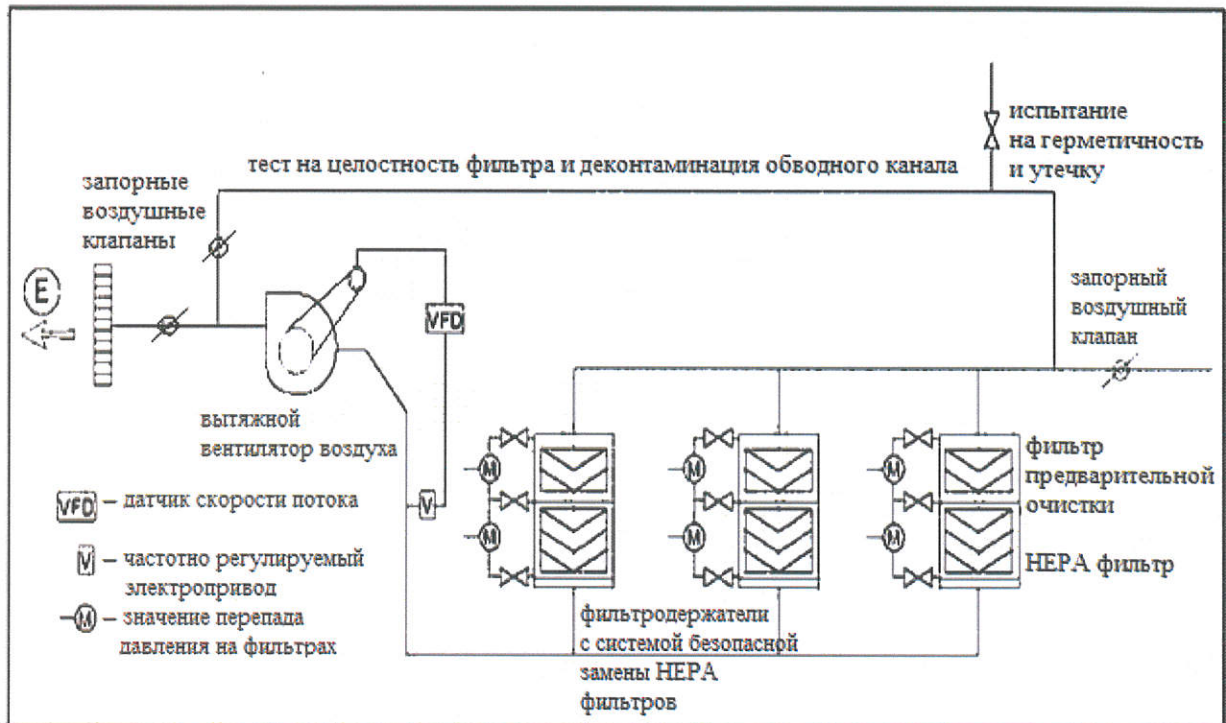


Рис. 2. Схема системы фильтрации с обводным каналом и системой безопасной замены фильтров

55. Обводной канал системы фильтрации воздуха, показанный на рисунке 2, также позволяет осуществлять деконтаминацию фильтров с помощью циркуляции средств для санитарной обработки.

56. Воздух, проходящий через какие-либо системы вытяжной вентиляции объекта, в том числе через системы пылеудаления, вакуумную систему вытяжки, вытяжную систему сушки с псевдооживленным слоем и вытяжную систему установки для нанесения

оболочки, должен проходить через установки системы безопасной замены фильтров до того, как попадет в атмосферу.

57. 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.

58. 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 персонала выполняющего операции по удалению пыли из коллекторных корзин необходимо во время проведения работ обеспечить контроль доступа персонала в помещения с пылеулавливающими камерами, наличие у персонала средств индивидуальной защиты и изолирующих средств защиты дыхания (дыхательных аппаратов).

59. Портативные пылесосы и портативные устройства для сбора пыли должны быть оснащены HEPA фильтрами, соответствующими классу H13 или выше по классификации межгосударственного стандарта ГОСТ EN 1822 (или аналогичного класса в соответствии со стандартом EN 1822 Европейского комитета по стандартизации). Такие устройства следует опорожнять и очищать в помещении с отрицательным давлением относительно давления окружающей среды. Персонал следует обеспечить подходящими средствами индивидуальной защиты.

60. Все сведения о безопасном удалении всех контаминированных фильтров и пыли должны быть оформлены в письменном виде и включены в досье производственной площадки.

ХII. Системы деконтаминации персонала

61. При необходимости следует предусмотреть проведение деконтаминации одежды персонала в зоне выхода с объекта. Для этого могут использоваться воздушный душ, микрокапельный (водный пылевой, аэрозольный) душ, обычный водный душ или другие соответствующие устройства.

62. Воздушный душ проектируется как 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 поток воздуха, 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, включаться при открывании двери (при входе персонала в душевую системы деконтаминации персонала). На выходной двери душевой системы деконтаминации персонала должен быть установлен таймер для контроля времени достаточного для эффективной деконтаминации.

63. Для удаления контаминирующих веществ в зоне выхода материалов можно использовать очищающие устройства, аналогичные воздушному или микрокапельному (водному пылевому, аэрозольному) душу в системе деконтаминации персонала.

64. Допускается также использовать системы аэрозольной деконтаминации для дезактивации контаминирующих веществ на одежде персонала для предотвращения их распространения персоналом.

65. После принятия душа персонал должен сменить использованную одежду на чистую.

XIII. Вывод сточных отходов

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

67. Все сточные отходы необходимо утилизировать безопасно с указанием способа утилизации в досье производственной площадки. В случае привлечения внешних подрядчиков для утилизации сточных отходов их право работать с опасными продуктами и обрабатывать их должно быть документально подтверждено в соответствии с требованиями, установленными правом Евразийского экономического Союза и законодательством государств-членов.

XIV. Обслуживание производственной площадки, на территории которой производятся лекарственные средства, содержащие опасные вещества

68. Эффективная и безопасная эксплуатация производственной площадки, на территории которой производятся лекарственные средства, содержащие опасные вещества, зависит от регулярности ее обслуживания, обеспечивающего поддержание всех параметров производственной среды в установленных пределах. Периодичность такого обслуживания следует устанавливать в соответствии с принципами управления рисками, изложенными в Правилах

надлежащей производственной практики и руководстве по воздухоподготовке.

69. Квалификацию и валидацию производственной площадки проводят в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики.

