



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

УЧЕБНИК

И.И. Краснюк, Н.Б. Демина,
М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Под редакцией
И.И. Краснюка, Н.Б. Деминой

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Том 2

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования уровня специалитета по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 1167 от 19 ноября 2020 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Глава 1. Стерильные лекарственные формы.	5
1.1. Лекарственные формы для парентерального применения	5
1.2. Организация производства парентеральных лекарственных форм	16
1.3. Технология парентеральных лекарственных препаратов	33
Глава 2. Аэродисперсные лекарственные формы	154
2.1. Аэрозоли	166
2.2. Пены	187
2.3. Спреи	190
2.4. Лекарственные формы для ингаляций	194
Глава 3. Вязкопластичные лекарственные формы.	209
3.1. Мягкие лекарственные формы	209
3.2. Пластыри	243
Глава 4. Твердые лекарственные формы	259
4.1. Порошки	259
4.2. Таблетки	265
4.3. Гранулы	363
4.4. Драже	374
4.5. Капсулы	375
4.6. Леденцы	400
4.7. Пастилки	403
4.8. Суппозитории	404
4.9. Карандаши	432
4.10. Жевательные резинки	434
Предметный указатель	442

Глава 1

СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

1.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Общая характеристика

Терминология. Согласно определению Государственной фармакопеи XIV (ГФ): «Лекарственные формы для парентерального применения представляют собой *стерильные* жидкие, мягкие или твердые формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекции, инфузии или имплантации (с *нарушением целостности* кожных покровов или слизистых оболочек, *минуя желудочно-кишечный тракт*)».

Следует отметить, что определение основного нормативного документа, регулирующего фармацевтическую деятельность в Российской Федерации, не коррелирует с определениями парентерального введения [и лекарственных форм (ЛФ), предназначенных для него], используемыми в зарубежной и некоторой медицинской литературе, где под парентеральными путями доставки понимают все способы введения, позволяющие избежать первичного печеночного метаболизма, вместе с инъекционным, инфузионным и имплантационным путями введения, объединенными термином «инвазивное введение», рассматривают трансдермальный, интраназальный, буккальный, ингаляционный, вагинальный, ректальный, глазной и другие способы введения.

История. Концепция инвазивного введения возникла еще в древности, когда через проколы в коже вводили яды (а позже и лекарственные средства), пытаясь воссоздать последствия укусов ядовитых змей и насекомых. Существуют сведения об использовании инвазий в восточной медицине, но о первой чрескожной инъекции в европейской практике упоминают в начале XVIII в. В 1657 г. сэр Christofer Wren стал первым,

кто ввел лекарственное вещество внутривенно, эту практику успешно перенял английский практикующий врач Johan D. Major, что в 1667 г. опубликовал в монографии «*Chirurgica infusoria*». Врачи проводили эксперименты, используя инъекции воды, опиума, мышьяка, корицы и других веществ, что нередко приводило к летальным исходам. Позже в качестве терапии сифилиса стали популярны инъекции вытяжки из смолы *Ipomoea purga*. Благодаря работам Луи Пастера (Luis Pasteur) и Роберта Коха (Robert Koch), в начале XIX в. были открыты микроорганизмы, сформировано понимание необходимости стерилизации и механизмов ее проведения, что в дальнейшем подтолкнуло современников ученых к изобретению первых шприцев (Charles G. Pravaz, Франция, 1853 г.) и ампул (Александр Пель, Российская империя, 1885 г.; Stanislas Limousin, Франция, 1886 г.). В 1867 г. Комитет Британского королевского медико-хирургического общества дал согласие на проведение подкожных инъекций, в том же году в Британской фармакопее опубликовали монографию для первой официальной инъекции — «*Injectio Morphinae Hypodermica*». Хотя в монографии отсутствовали требования к стерильности, специалисты рекомендовали добавлять небольшое количество карболовой, салициловой кислот, хлороформа или камфоры в качестве дезинфектантов.

Совершенствование техники подкожного введения Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich) и создание эффективного препарата «сальварсан» (Ehrlichschen Präparat 606), используемого для лечения сифилиса (1910, Германия), побудило английских ученых Martindale, Wynn, Hорт и Penfold продолжить исследования инвазивных путей введения, в результате чего в 1911 г. были открыты пирогены, а в 1930 г. — сформулированы требования к стерильности и апиrogenности, выполнять которые обязательно при изготовлении парентеральных ЛФ и в настоящее время.

Вслед за Британской фармакопеей раствор для инъекций в ампулах включили в 3-е издание Военной фармакопеи Российской империи 1913 г., в 5-е издание Национального формуляра США 1926 г.

Характеристика. Характеристика инвазивного введения — практически абсолютная биодоступность.

Инвазивные пути введения широко используют во время оказания неотложной помощи, в том числе пациентам, находящимся в бессознательном состоянии, при необходимости экстренного таргетного воздействия на орган или ткань (внутрисердечная инъекция адреналина, субарахноидальное введение антибиотиков). Вместе с этим

парентеральные ЛФ применяют не только в лечении неотложных состояний, но и при длительной терапии хронических заболеваний. Пролонгированный эффект оказывают внутримышечные инъекции, а модифицированного высвобождения можно достичь путем введения имплантационных ЛФ.

Основной недостаток инвазивных способов введения лекарств — необходимость участия квалифицированного медицинского персонала, болезненность манипуляции и, как следствие, недостаточная приверженность пациентов терапии с применением парентеральных ЛФ. Для введения некоторых парентеральных ЛФ (инъекционных растворов в ампулах) необходимо наличие дополнительного оборудования для осуществления инъекций — шприцев. Поскольку требования к чистоте высоки, производство парентеральных лекарственных препаратов жестко регламентировано, а также требует специализированного оснащения. Организация чистых помещений, необходимых для производства стерильных ЛФ, и поддержание требуемых критериев чистоты в процессе эксплуатации финансово высокочувствительны.

Пути введения

Инвазивными в широком понимании считают следующие пути введения ЛФ: инъекционный, инфузионный и имплантационный.

Под *инъекцией* подразумевают способ введения жидких ЛФ объемом до 20 мл в организм с помощью различных инъекторов (шприцев, игл, а также с применением безыгольного способа). Инъекции делают подкожно, внутрикожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, при необходимости — в лимфатические сосуды, органы, внутрикостно, внутрисуставно, в спинномозговой канал. Инъекционно вводят лекарственные вещества, не всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте или разрушающиеся в нем. Этот путь введения используют в экстренных случаях для оказания неотложной помощи.

При *подкожном введении* лекарственный препарат проникает через капилляры подкожной жировой клетчатки и попадает в общий кровоток, эффект развивается через 10–15 мин. Необходимо отметить, что в сравнении с пероральным путем введения эффект после подкожного применения лекарственного средства более выражен, но его длительность меньше.

При необходимости введения масляных растворов используют *внутримышечное введение*. При введении препарата в мышечной ткани

создают «депо», благодаря этому высвобождение активного вещества в кровоток происходит постепенно, без резких скачков концентрации.

При *внутривенном введении* действующее вещество сразу попадает в кровь (всасывание как составляющая фармакокинетики отсутствует). При этом эндотелий контактирует с лекарственным средством в высокой концентрации. Во избежание токсических проявлений сильнодействующие препараты разводят изотоническим раствором натрия хлорида или раствором глюкозы и вводят, как правило, медленно. Внутривенные инъекции часто используют в неотложной помощи. Если внутривенно лекарственный препарат ввести невозможно (например, пациенту с ожогом, поразившим >40% тела), для получения быстрого эффекта его можно ввести в толщу языка или под язык.

Для создания высокой концентрации (например, цитостатических средств, антибиотиков) в органе-мишени препарат вводят внутриапериарально в приносящие артерии. При этом эффективность выше, чем при внутривенном введении, а побочное действие менее выражено. При менингитах, проведении спинномозговой анестезии лекарственные средства вводят субарахноидально. При остановке сердца адреналин вводят внутрисердечно. Иногда лекарства вводят непосредственно в лимфатические сосуды.

Для инъекционного введения подходят жидкие ЛФ — растворы, эмульсии, суспензии, а также твердые ЛФ, предназначенные для приготовления растворов перед инъекцией. Мягкие ЛФ (гели) можно применять для подкожного введения.

Инфузия — продолжительное капельное введение в общий кровоток жидких ЛФ объемом более 100 мл. Инфузионное введение реализуют в терапии при необходимости волюмокоррекции, гемокоррекции, регидратации, нормализации электролитного баланса, проведения активной дезинтоксикационной терапии и т.д.

Имплантация — разновидность инвазионного введения, реализуемая путем надреза, вживления в ткани лекарственного препарата с последующим наложением швов. Имплантат высвобождает действующее вещество в течение долгого времени, обычно его располагают подкожно, но существуют и глазные имплантаты, имплантаты для внутримышечного введения, имплантаты, предназначенные для введения в различные органы, и др.

Среди ЛФ, предназначенных для имплантации, выделяют гели для имплантации, таблетки для имплантации, капсулы для имплантации, эмульсии для имплантации, а также *имплантаты* — отдельную ЛФ.

Имплантаты представляют собой полимерную основу (матрикс) с равномерно распределенным в ней действующим веществом, способным в течение определенного времени высвобождаться из основы в месте имплантации. Различают биodeградируемые и неbiodeградируемые имплантаты, требующие удаления после окончания курса терапии.

Имплантацию в качестве пути введения лекарственных препаратов широко применяют при гормональной терапии.

Рынок парентеральных препаратов на 90% состоит из растворов для инфузий и инъекций (рис. 1.1). Большую его долю также занимают твердые ЛФ для приготовления инвазионных препаратов — порошки и лиофилизаты. Это связано с удобством длительного хранения и стабильностью ряда активных веществ (особенно иммунобиологического происхождения) в твердой стерильной форме.

В форме эмульсий для инъекций и инфузий производят препараты для парентерального питания и неингаляционного наркоза, а в форме суспензий для инъекций — гормональные препараты, антибиотики и нейролептические средства.

Ассортимент других парентеральных ЛФ (таблетки для имплантации, имплантаты, гели для инъекции) очень узок и насчитывает всего от 1 до 3

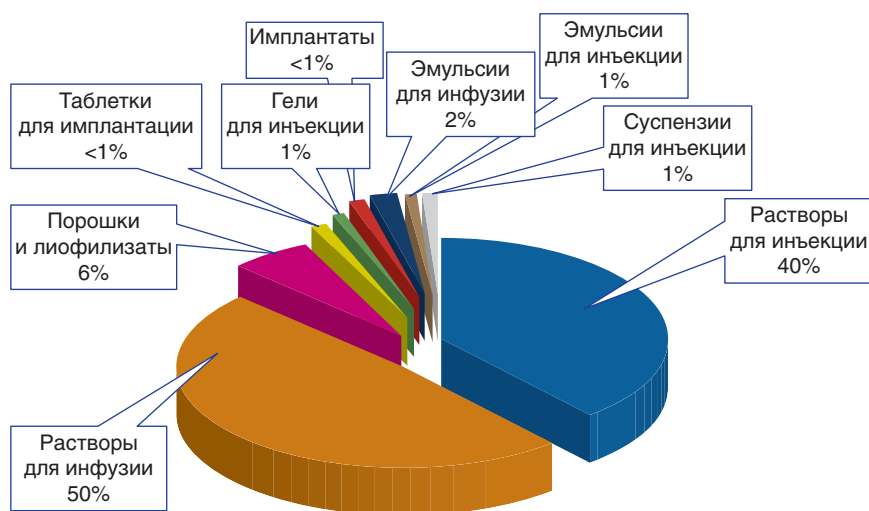


Рис. 1.1. Доли фармацевтического рынка, занимаемые препаратами в различных парентеральных лекарственных формах (по данным Государственного реестра лекарственных средств)

лекарственных средств, а ЛФ «суспензии для имплантации» в настоящее время не представлены на российском фармацевтическом рынке.

Виды первичной упаковки

Первичная упаковка парентеральных ЛФ — их неотъемлемая часть, так как она обеспечивает сохранение важнейших показателей качества: стерильности и апирогенности ЛФ в процессе хранения. В связи с этим требования к первичной упаковке стерильных ЛФ повышены по сравнению с другими видами первичной упаковки, она должна быть не только индифферентной к ЛФ, но и устойчивой к стерилизации. Отдельные требования (и испытания) предъявляют к герметичности первичной упаковки парентеральных ЛФ.

Тем не менее опыт применения стеклянной и полимерной упаковок парентеральных ЛФ, а также укупорочных средств из стекла, металла, резины, пластмасс показывает, что ни один из материалов нельзя считать универсальным, так как все они в той или иной мере не индифферентны по отношению к разным действующим и вспомогательным веществам. Соответственно, необходим контроль качества как самих используемых материалов, так и лекарственного препарата в данном виде упаковки.

Сложный состав стерильных ЛФ, паро-, газо-, светопроницаемость тароупаковочных материалов, негерметичность тары, а также ухудшение свойств материалов в процессе хранения лекарственных средств обуславливают возможность взаимодействия лекарственных средств с материалом тары и укупорки, а также паро- и газообмен с атмосферой, влияние других внешних факторов на сохранность массы (объема) и качества лекарственных средств.

В ряде случаев ГФ XIV предусматривает контроль лекарственного препарата по ряду специфических показателей в зависимости от материала, из которого изготовлена первичная упаковка.

Выбор упаковки для стерильных ЛФ зависит от технологии производства препарата, назначения и других факторов. Упаковка лекарственных препаратов, подвергаемых финишной стерилизации, должна позволять стерилизовать лекарственные препараты минимум одним из методов, указанных в Общей фармакопейной статье (ОФС) «Стерилизация». В отношении лекарственных средств для парентерального применения используют различные типы и виды первичной упаковки: запаянные ампулы различной конфигурации из стекла и полимерного материала (рис. 1.2); флаконы из дроба или стекломассы, укупоренные



Рис. 1.2. Ассортимент первичной упаковки парентеральных лекарственных форм: 1 — буфусы; 2 — шприц-ручка и картриджи; 3 — виалы для жидких и твердых стерильных лекарственных форм; 4 — пакеты для инфузионных лекарственных форм; 5 — ампулы стеклянные; 6 — преднаполненные шприцы; 7 — флаконы для инфузионных лекарственных форм

резиновыми пробками, обжатыми колпачками; бутылки для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов из стекла, укупоренные резиновыми пробками, обкатанными алюминиевыми колпачками, двумя колпачками или с алюминиевой прокладкой и двумя алюминиевыми колпачками; бутылки (флаконы) из полимерного материала, герметично запаиваемые; пакеты (мешки) из полимерного материала, герметично запаиваемые; шприцы-тюбики; предварительно наполненные шприцы; картриджи и др. (рис. 1.3).

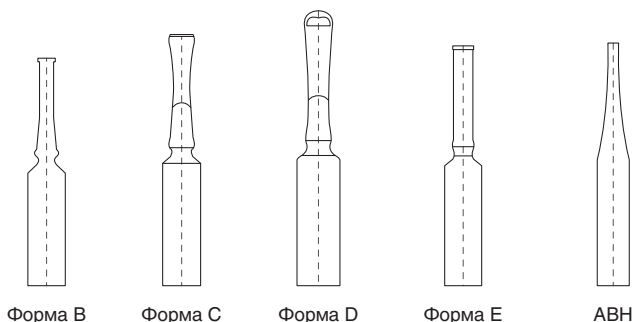


Рис. 1.3. Разновидности геометрии ампул: формы В, С, D, Е — для шприцевого наполнения; АВН — для вакуумного наполнения

Упаковка лекарственных средств для парентерального применения может быть однократной (ампулы, картриджи, предварительно наполненные шприцы, пакеты) или многократной (флаконы, бутылки). Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, упаковка лекарственных средств для парентерального применения должна быть достаточно прозрачной для проведения визуальной оценки содержимого, исключая упаковки для имплантатов. Первичные упаковки лекарственных средств для парентерального применения должны быть закупорены соответствующими способами (запайка; закупорка резиновой или силиконовой пробкой, обжатой колпачком), прошедшими валидацию.

Преднаполненные шприцы. В настоящее время преднаполненные шприцы занимают более 30% всего рынка систем для введения инъекционных лекарственных средств, их доля на фармацевтическом рынке каждый день увеличивается. Основные потребители лекарственных препаратов в форме преднаполненных шприцев — Европа (45%) и Северная Америка (35%). Наиболее часто в преднаполненных шприцах применяют вакцины, антикоагулянты, противоанафилактические средства и другие терапевтические группы препаратов. Процесс изготовления преднаполненных шприцев состоит из следующих технологических стадий: производство шприцев, подготовка наполнения, наполнение шприцев, установка защитного колпачка.

Преднаполненные шприцы, как и другие виды первичной упаковки парентеральных ЛФ, можно производить из медицинского стекла на роторной установке или из полимерного материала по технологии «выдувание — наполнение — запаивание» (BFS; от англ. Blow-Fill-Seal).

К *преимуществам* предварительно наполненных шприцев в качестве первичной упаковки инъекционных ЛФ можно отнести удобство применения; точную маркировку и идентификацию лекарственного средства; снижение вероятности медицинских ошибок и контаминации микроорганизмами в 2 раза (рис. 1.4); точность дозирования, определяемая производителем, а не медицинским персоналом в процессе набора шприца из классической ампулы; отсутствие необходимости чрезмерного наполнения ЛФ в условиях производства, значимой для флаконов (с помощью шприца невозможно извлечь 100% объема, поэтому объем в условиях производства завышают, что ведет к большему расходу продукта при том же количестве единиц препарата); также существует возможность комбинирования преднаполненного шприца с автоинъектором.

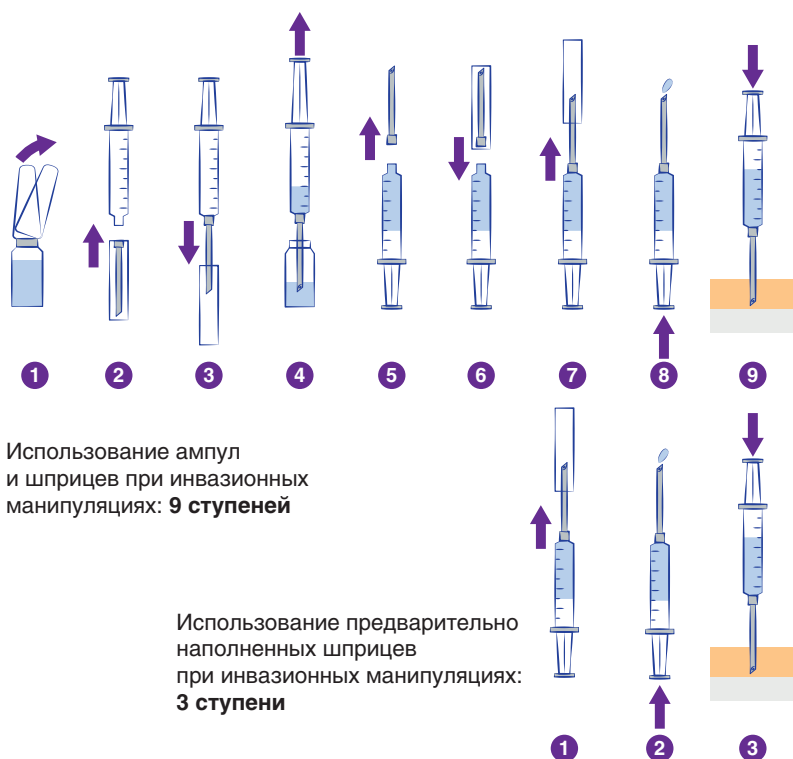


Рис. 1.4. Сравнение удобства использования предварительно наполненных шприцев и ампульных препаратов при проведении инвазивных манипуляций медицинским персоналом

Недостатки этого вида первичной упаковки:

- ▶ высокая стоимость: в сравнении с ампулами и флаконами из аналогичных материалов предварительно наполненные шприцы представляют собой более сложную конструкцию, себестоимость которой выше;
- ▶ малый объем инъекции (до 50 мл);
- ▶ более высокий объем готового препарата, подлежащего хранению в холодовой цепи в условиях лечебно-профилактического учреждения по сравнению с многоразовыми стеклянными и полимерными флаконами.

К разновидностям стеклянной первичной упаковки стерильных ЛФ относят также виалы и флаконы.

Вials представляют собой стеклянные флаконы малого объема с навинчивающейся, обжимной или защелкивающейся полимерной крышкой, снабженной прокладкой (рис. 1.5). Вials используют для упаковки твердых стерильных ЛФ — таблеток, лиофилизатов и порошков для приготовления инъекционных растворов. Существуют разновидности вials, выполненных из полимерных материалов по технологии BFS (рис. 1.7, г).

Флаконы. Флаконы представляют собой один из первых вариантов упаковки парентеральных ЛФ, по этой причине флаконы достаточно широко известны. В них упаковывают инфузионные растворы как промышленного изготовления, так и получаемые в условиях внутрибольничных аптек. Флаконы изготавливают из прозрачного или темного стекла, укупоривая резиновой пробкой и металлическим (алюминиевым) колпачком под обкатку (рис. 1.6).

Среди полимерной первичной упаковки стерильных ЛФ выделяют буфусы и мешки.

Буфус — цельнолитая полимерная упаковка для парентеральных жидких ЛФ различного объема (инъекционных или инфузионных растворов), полученная по технологии BFS, снабженная клапаном с контролем первого вскрытия (рис. 1.7). Буфусы изготавливают из химически инертных материалов: полиэтилена, полипропилена или комбинаций полимеров, при этом не предполагают повторной герметизации после вскрытия. В зависимости от объема и геометрии различают следующие формы буфусов: тьюбики-капельницы (предназначены для стерильных капель), ампулы (для инъекционных растворов), флаконы (для инфузионных растворов), вials (для стерильных твердых ЛФ или инъекционных растворов).

Мешок — мягкая, пластичная полимерная упаковка, используемая для инфузионных растворов, изготовленная по технологии BFS (рис. 1.8). Как и буфусы, мешки не предполагают повторной герметизации после первого вскрытия.



Рис. 1.5. Виды стеклянных вials для упаковки твердых стерильных лекарственных форм: 1 — вiala с обжимной крышкой; 2 — вiala с защелкивающейся крышкой; 3 — вiala с навинчивающейся крышкой



Рис. 1.6. Стекланные флаконы для упаковки инфузионных растворов



Рис. 1.7. Формы буфусов: а — флакон; б — тубик-капельница; в — ампула; г — виала



Рис. 1.8. Полимерные мешки для упаковки инфузионных растворов

1.2. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Фармацевтическое производство парентеральных ЛФ в Российской Федерации регламентируют требования приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», а также Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», указания для асептического производства, сформированные в Руководстве по асептическим процессам в производстве.

К производству стерильных лекарственных средств предъявляют особые требования, направленные на снижение риска загрязнения препаратов микроорганизмами, частицами и пирогенами. Выполнение этих требований во многом зависит от опыта и подготовки персонала, а также от отношения к работе. Согласно требованиям приказа № 916, особенно жесткие критерии предъявляют к обеспечению качества, подготовке и выполнению технологических процессов, их тщательной отработке и аттестации (испытанию). Контроль завершающей стадии производства или контроль готовой продукции невозможно рассматривать как единственное средство обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

Технологический процесс следует организовывать в чистых помещениях (зонах), оснащение и конструкцию которых также регламентируют приказ № 916 и Руководство по асептическим процессам в производстве.

В соответствии с Правилами надлежащей производственной практики помещения и оборудование, а также вспомогательные системы, предназначенные для проведения критических производственных операций, должны быть квалифицированы в установленном порядке. *Квалификация* — необходимое предварительное условие *валидации* технологических процессов.

Валидация — документально оформленные действия, придающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям, их использование будет постоянно приводить к резуль-

татам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости. С целью подтверждения соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производителям следует проводить валидацию процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств. Валидацию также проводят **при** существенных изменениях в помещениях, оборудовании и процессах, способных оказать влияние на качество продукции. Для определения состава и объема работ по валидации необходимо использовать подход, основанный на оценке рисков.

Квалификация — действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы верно, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Понятие «валидация» более широкое, иногда включает понятие «квалификация».

Дальнейший мониторинг процессов и производственной среды должен подтверждать квалифицированное состояние помещений, оборудования и систем во время их эксплуатации. В соответствии с принятым в Правилах надлежащей производственной практики подходом к квалификации в фармацевтическом производстве разделяют на следующие стадии: квалификация проекта (DQ), квалификация монтажа (IQ), квалификация функционирования (OQ), квалификация эксплуатации (PQ).

При выполнении квалификации необходимо разрабатывать подробные планы (протоколы) и составлять итоговые отчеты. Для чистых помещений подтверждение соответствия проектному классу чистоты — только часть работ по квалификации.

Технологическое оборудование (смесители, стерилизаторы, моечные машины, установки фильтрации, машины розлива, другое фасовочное оборудование, оборудование по укупорке и герметизации, установки лиофильной сушки и т.д.) должно быть квалифицировано на соответствие своему назначению. Поверхности оборудования, контактирующие с продуктом, необходимо стерилизовать. Процессы стерилизации, относящиеся к поверхностям вышеуказанного оборудования, должны быть валидированы. Системы подготовки и распределения производственных сред, используемых в технологическом процессе, например воды очищенной, воды для инъекций, сжатого воздуха (и других газов) для фармацевтических целей, чистого пара, а также систем очистки на месте (CIP) и стерилизации на месте (SIP), должны

быть полностью квалифицированы для подтверждения пригодности к использованию по назначению.

Чистое помещение — помещение, в котором контролируют концентрацию взвешенных в воздухе частиц, построенное и используемое так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц внутри помещения, позволяющее по мере необходимости контролировать другие параметры, например температуру, влажность и давление.

Чистая зона — пространство, в котором контролируют концентрацию взвешенных в воздухе частиц, построенное и используемое так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц внутри зоны, позволяющее по мере необходимости контролировать другие параметры, например температуру, влажность и давление. Чистая зона может быть открытой или замкнутой, расположенной как внутри, так и вне чистого помещения.

Однонаправленный поток воздуха — контролируемый поток воздуха с постоянной скоростью и примерно параллельными линиями тока по всему поперечному сечению чистой зоны. Поток воздуха такого типа непосредственно уносит частицы из чистой зоны.

Класс чистоты — уровень чистоты, определяемый по взвешенным в воздухе частицам, применимый к чистому помещению или чистой зоне, выраженный в терминах «Класс № ИСО» или буквенных обозначениях (*A*, *B*, *C*, *D*), определяющий максимально допустимые концентрации частиц (частиц/м³) для заданных диапазонов размеров частиц.

Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами). Питательную среду необходимо выбирать с учетом ЛФ, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации. Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать серийный процесс асептического производства и включать его последовательные критические стадии. Также необходимо учитывать различные вмешательства, способные возникнуть как во время обычного производственного процесса, так и в экстренных ситуациях. Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены опе-

раторов. В дальнейшем их необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен. Моделирующие процесс испытания следует повторять дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

Планировка помещений

Планировочные решения для производства стерильных ЛФ должны предусматривать:

- ▶ разделение помещений по классам чистоты;
- ▶ поточность процесса с кратчайшими расстояниями между технологически связанными помещениями;
- ▶ выполнение взаимосвязанных технологических операций в одном комплексе чистых помещений без неоправданного перемещения материалов из одного чистого помещения в другое через неклассифицированные помещения;
- ▶ возможность уборки (очистки) и технического обслуживания оборудования и инженерных сетей.

Оснащенное состояние — состояние, при котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние — состояние чистого помещения, при котором технологическое оборудование функционирует в требуемом режиме с заданным количеством работающего персонала.

Не следует допускать примыкания чистых помещений классов А и В к наружным стенам здания, необходимо отделять их от наружных стен коридорами (в том числе техническими) или вспомогательными помещениями по схеме «помещение в помещении» (рис. 1.9). Санитарно-гигиенические и бытовые помещения, включая комнаты отдыха, туалеты, душевые, гардеробы для уличной одежды, нужно располагать за пределами чистых помещений.

В чистых зонах все открытые поверхности следует делать гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов и позволять многократно применять моющие и дезинфицирующие средства при необходимости. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки

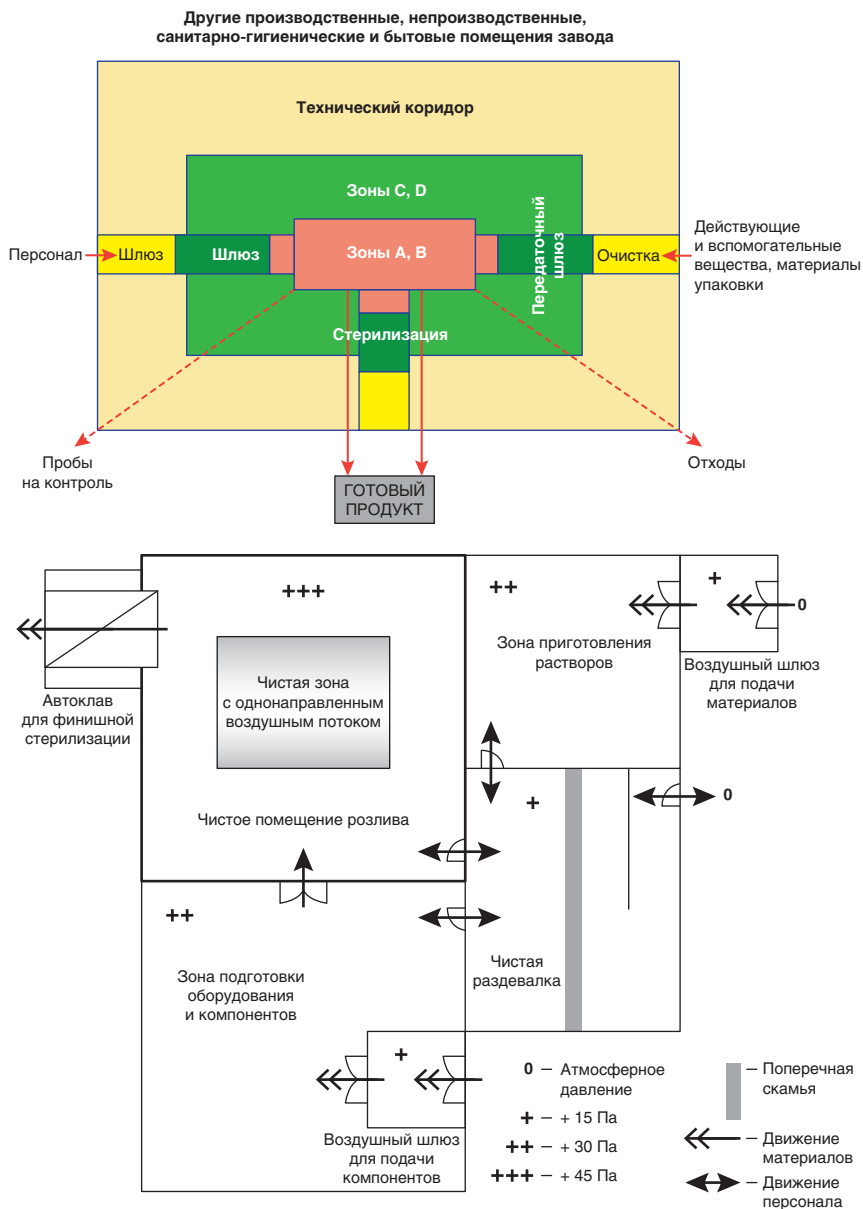


Рис. 1.9. Схема проектирования чистых помещений фармацевтического производства

в помещениях не должно быть углублений, не поддающихся очистке, следует избегать выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери необходимо сконструировать без углублений, недоступных для очистки, использовать раздвижные двери нежелательно. Подвесные потолки должны быть герметичными, предотвращать попадание контаминирующих частиц из пространства над ними (рис. 1.10). Материалы, используемые в конструкции чистых помещений, включая материалы прокладок, лопасти вентиляторов, вентиляционные системы, трубопроводы, смотровые окна, должны быть химически и механически совместимы с предполагаемыми процессами, обрабатываемыми материалами и предполагаемым применением. К тому же материалы должны быть совместимы с моющими и деконтаминирующими средствами, хорошо поддаваться очистке. При выборе материалов необходимо учитывать их устойчивость к коррозии, деградации, огню и теплу, если это нужно. При необходимости следует проверять тепловые характеристики используемых материалов, их сорбционные и дегазационные свойства. Материалы смотровой панели (окна) должны быть прозрачными и устойчивыми к факторам, снижающим прозрачность. Гибкие стены должны иметь достаточную толщину, чтобы противостоять возможным проколам, а также гибкость, позволяющую оператору безопасно и эффективно работать.



Рис. 1.10. Отделка и оснащение чистых помещений фармацевтического производства

В табл. 1.1 и 1.2 приведены требования к содержанию взвешенных частиц микробиологического и механического происхождения в воздухе чистых помещений фармацевтического производства. Согласно приказу № 916, классы чистоты помещений А и В часто объединяют, выделяя таким образом не четыре, а три категории чистых помещений. Такое обобщение позволяет предъявлять аналогичные требования к чистоте помещений в оснащенном состоянии, а также близкий класс чистоты по международной системе ИСО.

Таблица 1.1. Рекомендуемые пределы микробной контаминации (согласно приказу № 916)

Класс чистоты помещений	Рекомендуемые пределы микробной контаминации			
	В воздухе, КОЕ/м ³	Седиментация на чашку (d 90 мм), КОЕ за 4 ч	Контактные пластины (d 55 мм) КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	≤1	≤1	≤1	≤1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

Таблица 1.2. Требования приказа № 916 к максимально допустимому числу частиц в воздухе чистых помещений

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха при размере частиц, равном или превышающем			
	в оснащенном состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A (Класс 4,8 ИСО)	3520	20	3520	20
B (Класс 5 ИСО)	3520	29	352 000	2900
C (Класс 7,8 ИСО)	352 000	2900	3 520 000	29 000
D (Класс 8 ИСО)	3 520 000	29 000	Не регламентируют	Не регламентируют

Для определения концентрации взвешенных в воздухе частиц, размер которых равен или превышает заданные значения, в указанных точках отбора проб используют дискретный счетчик частиц, рассеивающий свет (рис. 1.11). Пробоотборный зонд следует устанавливать навстречу воздушному потоку. Если направление воздушного потока, из которого забирают пробу, неконтролируемо или непредсказуемо (например, воздушный поток неоднонаправленный), то вход пробоотбор-



Рис. 1.11. Дискретный счетчик частиц с рассеянием света

ного зонда направляют вертикально вверх. Минимальный объем пробы для отбора составляет 2 л, а минимальное время отбора пробы — 1 мин.

Вентиляция чистых помещений

Конструирование и функционирование вентиляционных систем в чистых помещениях регламентируют Руководство по асептическим процессам в производстве и Государственный стандарт (ГОСТ) Р 56638-2015 «Чистые помещения. Вентиляция и кондиционирование воздуха. Общие требования». Системы вентиляции и кондиционирования воздуха в чистых помещениях выполняют удаление вредных веществ и подачу требуемого количества наружного воздуха для дыхания человека согласно санитарным нормам, обеспечивают требуемые параметры микроклимата, поддерживают положительное или отрицательное давление воздуха в помещении; обеспечивают заданную чистоту воздуха согласно номинальному классу чистоты.

Чистые помещения оснащают высокоэффективными фильтрами согласно требованиям Руководства по асептическим процессам в производстве и ГОСТ РЕН 1822-1-2014 «Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, HEPA и ULPA. Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка». Высокоэффективные фильтры подразделяют на следующие группы: группа Е — ЕРА-фильтры (от англ. Efficient Particulate Airfilter); группа Н — HEPA-фильтры (от англ. High Efficient Particulate Airfilter); группа U — ULPA-фильтры (от англ. Ultra Low Penetration Airfilter), которым, в свою очередь, присваивают числовые

обозначения класса в зависимости от степени эффективности фильтрации.

Потолочные системы высокоэффективной фильтрации производят из ультратонкого стекловолокна. Фильтры группы Н имеют поры диаметром от 0,65 до 6,5 мкм, U — до 0,1 мкм. Характеристика высокоэффективных фильтров, рекомендуемые виды вентиляции и фильтров для помещений различных классов чистоты приведены в табл. 1.3 и 1.4.

Таблица 1.3. Характеристика высокоэффективных фильтров

Класс фильтра	Интегральное значение, %	
	Эффективность	Проскок
—		
Е 10	≥85	≤15
Е 11	≥95	≤5
Е 12	≥99,5	≤0,5
Н 13	≥99,95	≤0,05
Н 14	≥99,995	≤0,005
U 15	≥99,9995	≤0,0005
U 16	≥99,99995	≤0,00005
U 17	≥99,999995	≤0,000005

Таблица 1.4. Рекомендуемые виды вентиляции и фильтров для проектирования чистых помещений (согласно ГОСТ Р 56638-2015)

Класс чистоты (ИСО)	Класс чистоты	Вентиляция	Виды фильтров
5 эксплуатируемое	А, В эксплуатируемое	Однонаправленный поток	U15, H14
5 оснащенное	А, В оснащенное	Однонаправленный и неонаправленный потоки	H14
7	С	Неоднаправленный поток	E12
8	D	Неоднаправленный поток	E11

На рис. 1.12 приведена схема чистого помещения класса А с однонаправленной вентиляцией с использованием фильтра типа HEPA, проектируемого согласно требованиям приказа № 916 и Руководства по асептическим процессам в производстве.

Значения температуры и относительной влажности воздуха (при необходимости) следует контролировать в помещениях, предназначенных для асептического производства, так как поддержание параметров микроклимата напрямую влияет на асептическую технологию и потенциальный уровень загрязнений. Оптимальными для условий асеп-

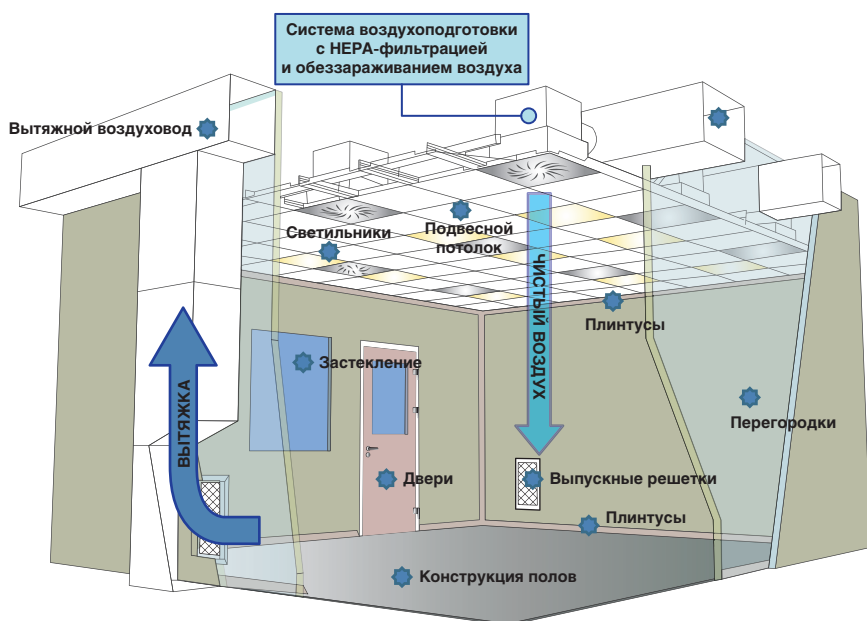


Рис. 1.12. Проект чистого помещения класса А с использованием однонаправленной вентиляции и системы воздухоподготовки HEPA (от англ. High Efficient Particulate Airfilter)

тического производства считают следующие диапазоны показателей: температура в помещении — от 19 до 21 °С, относительная влажность воздуха — от 40 до 50%.

Однонаправленная (ламинарная) вентиляция помогает добиться минимального распространения взвешенных частиц и лучшего вытеснения загрязненных воздушных масс из помещения. Суть ламинарной вентиляции заключена в установке высокоэффективных фильтрующих элементов для подачи воздушных масс. Поток воздуха из потолочной вентиляционной системы перемещается по помещению сверху вниз, при этом частицы присутствующей пыли захватываются и удаляются через отверстия в полу. Процесс протекает со скоростью воздушных масс до 0,36–0,54 м/с.

При переработке воздуха *турбулентным* способом (при *неоднаправленной вентиляции*) очищенные с помощью фильтров потоки подают потолочные распределители. Свежие воздушные массы при поступлении в помещение соединяются с находящимся там воздухом, загрязненным в некоторой степени, и его разбавляют. Затем сквозь воздухозаборные



Рис. 1.13. Принципиальные схемы распределения воздуха при однонаправленной (ламинарной) и неоднаправленной (турбулентной) вентиляции

решетки, расположенные у основания стен, выводят часть воздуха наружу. За сутки вентиляция, выполненная по такому принципу, до 20 раз выводит отработанную воздушную смесь (рис. 1.13).

Согласно требованиям приказа № 916 и Руководства по асептическим процессам в производстве, система вентиляции чистых помещений должна поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам более низкого класса чистоты и соответствующий поток воздуха при всех условиях функционирования, а также обеспечивать эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Соседние помещения различных классов должны формировать перепад давления в рекомендуемом диапазоне значений от 10 до 15 Па. Особое внимание следует уделять защите зон с большей степенью риска (А и В), где присутствует открытый фармацевтический продукт или компоненты, с ним контактирующие.

Шлюзовая система

Для передачи продукции или вспомогательных материалов, а также для перемещения персонала между чистыми помещениями необходимо оборудовать шлюзы (рис. 1.14). Функционирование воздушных шлюзов и выполнение ими очистной функции основаны на перепаде давлений и



Рис. 1.14. Шлюзы чистых помещений: 1 — шлюз помещения класса А; 2 — комната для переодевания персонала; 3 — передаточный шлюз для материалов; 4 — общий вид шлюзового модуля

направленности воздушных потоков, для чего входную и выходную двери шлюза запрещено открывать одновременно. Для обеспечения этого требования двери воздушных шлюзов снабжают системами голосового или визуального оповещения.

Воздушный шлюз (*air-lock*) — ограниченное пространство с двумя или несколькими дверьми между двумя или несколькими помещениями (например, различных классов чистоты), предназначенное для разделения воздушных сред помещений при входе в них. Воздушный шлюз служит для перехода персонала или перемещения материалов.

При проходе персонала через шлюз в чистое помещение микрочастицы с технологической одежды сдувает мощный однонаправленный (ламинарный) поток чистого воздуха (до 25 м/с). Отработанный воздух уходит вниз, фильтруется и возвращается в шлюз. Для минимизации риска контаминации персонала при проходе через шлюз существуют автоматические системы открытия и закрытия дверей, что позволяет персоналу проходить через шлюз, не касаясь элементов его дверей. Такие воздушные шлюзы оборудованы высокочувствительными датчиками присутствия, для обнаружения персонала достаточно поднести руку к сенсорному полю на расстояние 150 мм (см. рис. 1.14).