

RABS – альтернатива классической защите производственной зоны оборудования и изолятору

При наполнении стерильных или стерильно-токсичных продуктов производители все чаще обращают внимание на установки, которые оснащены системами RABS (барьерная система ограниченного доступа). Преимуществом данной системы, кроме более выгодных капиталовложений, является прежде всего универсальность. Двери установки в аварийной ситуации или при определенных условиях во время работы могут открываться, если соблюдаются стандартные инструкции эксплуатации. Какие именно условия необходимо соблюдать при работе с RABS?

1. Различные типы системы RABS

Инженеры – конструкторы установок различают закрытые и открытые системы, а также технику активной и пассивной вентиляции и их комбинации (рис. 1–4).

• Открытая система RABS

Под этой системой специалисты понимают классическую защиту прибора – физические барьеры вокруг машины наполнения. Для стерильного производства такое исполнение является минимальным стандартом.

Ганс-Кристиан Гат (Hans-Christian Gath), директор отдела «Чистые помещения», Groninger & Co. GmbH
 Николай Кодряну, ООО «ФАРМАМИКСТ»

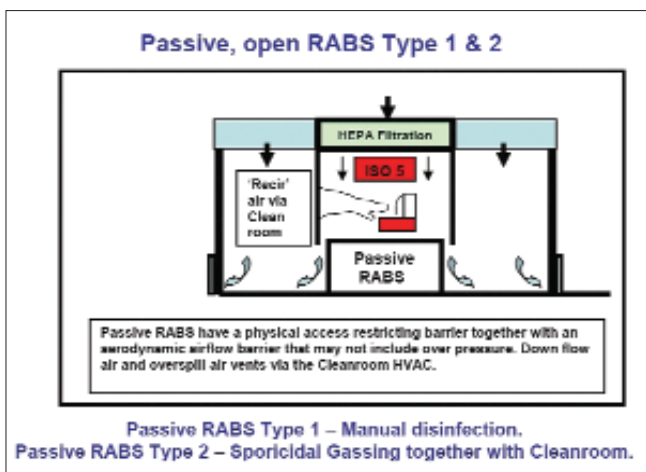


Рис. 1. Система RABS пассивного открытого типа (источник: PHHS техническая монография № 15 / RABS: классификация, спецификация, соответствие и применение)

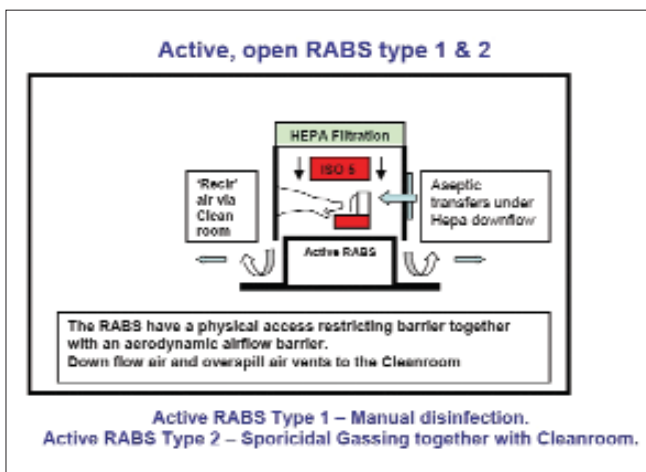


Рис. 2. Активная двойная система RABS (источник: PHHS техническая монография № 15 / RABS: классификация, спецификация, соответствие и применение)

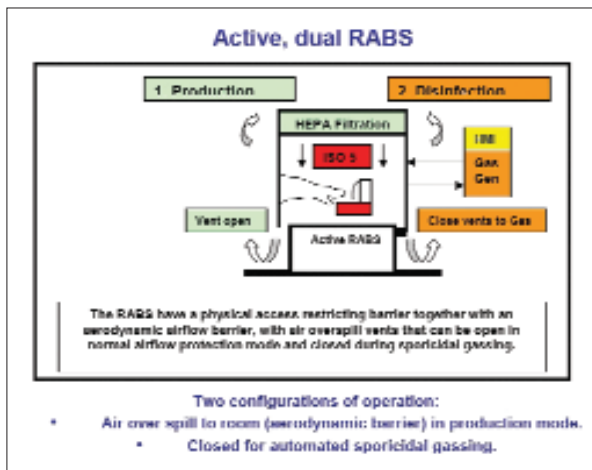


Рис. 3. Активная открытая система RABS (источник: PHHS техническая монография № 15 / RABS: классификация, спецификация, соответствие и применение)

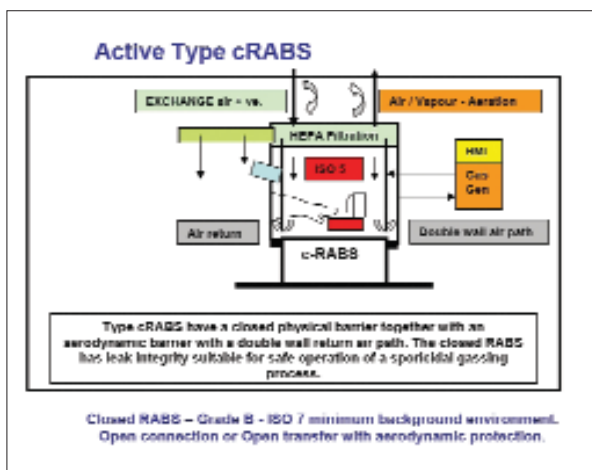


Рис. 4. Активная закрытая система RABS (источник: PHHS техническая монография № 15 / RABS: классификация, спецификация, соответствие и применение)

• **Закрытая система RABS**

Машина полностью закрыта от окружающей среды. Существуют заданные величины герметичности и негерметичности [1]. При производстве токсичных продуктов закрытая система RABS является минимальным стандартом и альтернативой классическому изолятору.

• **Активная система RABS**

В систему RABS встроена собственная вентиляционная установка, которая обеспечивается чистым воздухом посредством установленного ламинарного модуля.

• **Пассивная система RABS**

Вентиляционная техника производственного помещения обеспечивает систему RABS чистым воздухом через потолок чистого помещения.

Пассивные системы имеют ряд недостатков, которые необходимо принимать во внимание при проектировании системы RABS: поскольку воздух обеспечивается существующей у заказчика установкой вентиляции и кондиционирования воздуха, производитель машин не имеет возможности повлиять на систему воздухоподготовки. Чтобы гарантировать бесперебойную работу установки, необходимо согласовать многие факторы. Баланс объема приточного и отработанного воздуха и регулирование давления сложнее настраивать и удерживать, так как большая установка вентиляции и кондиционирования обладает определенной инерцией. Именно при минимальных перепадах давления (< 10 Па) маленькие

колебания могут значительно сказываться на целостности системы RABS и на качестве производства. При встроенной (активной) вентиляционной технике с электронно регулируемые вентиляторами приточного и отработанного воздуха перепад давления, объем воздуха или каскады давления проще регулируются и точнее соблюдаются.

2. Требования к конструкции

Международное общество фармацевтического инжиниринга (ISPE) и Управление Министерства торговли США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA) в сентябре 2005 года договорились об общих условиях для системы RABS:



Рис. 5. Производство деревянной модели системы RABS (источник: METALL + PLASTIC)



Рис. 6. На такой модели возможно, например, протестировать количество и размещение перчаток и портов быстрой транспортировки – RTP-портов (источник: Франц Циль)

«RABS – это тип барьерной системы для асептической обработки фармацевтических продуктов, позволяющий сократить или исключить вмешательства в критичную зону, что соответствует асептическому производству в стандартном чистом помещении» [2].

Система RABS должна состоять из фиксированной защиты машины с неподвижно закрепленными стенами (без ламели!), которая создает физические барьеры между асептическими процессами и персоналом. На установке необходимо обеспечить ламинарный поток класса чистого помещения А (ISO 5), перед установкой – по крайней мере класса чистого помещения С (ISO 7). Ручное вмешательство без открывания установки возможно через прочно зафиксированные перчатки или рубашки-изоляторы. Процессы должны быть автоматизированы, насколько это возможно, чтобы ручные вмешательства свести к минимуму. Чтобы производственные и вспомогательные материалы [3] загрузить на стерильную установку, необходимо предусмотреть системы передачи (см. раздел 6). Контактующие с продуктом детали необходимо стерилизовать – они должны демонтироваться, стерилизоваться и снова устанавливаться на машину. Лучше установить автоматическую установку мойки и стерилизации (CIP/SIP) [4] (см. раздел 7) или подлежащие мойке детали авто-

клавировать и затем стерильными снова установить на систему RABS. Также все детали и поверхности, не контактирующие с продуктом, необходимо обработать дезинфицирующим средством, разрушающим споры [5].

Поскольку система RABS, согласно определению, во время работы может быть открыта, необходимо соблюдать определенные защитные условия, чтобы минимизировать риск загрязнений: стеклянные двери должны блокироваться и соединяться с аварийно-сигнальным устройством, которое регистрирует и документирует факты [6] открывания дверей. Помещение вокруг установки, которое при открытии дверей контактирует с зоной внутри установки, должно соответствовать по меньшей мере классу чистого помещения А (ISO 5). Также и в открытом состоянии установки необходимо гарантировать заданные значения потока и желаемое избыточное давление: только таким образом предотвращается попадание механических примесей во внутреннее пространство установки. После закрытия дверей все детали и поверхности, не контактирующие с продуктом, необходимо обработать разрушающим споры дезинфицирующим средством.

3. Проектирование системы RABS

Перед установкой системы RABS необходимо определить устано-

Сноски:

1. SOP = стандартная рабочая процедура.
2. Закрытые установки дезинфицируются посредством H_2O_2 . Субстанция является сильным оксидантом, который распадается только в воде (H_2O) и кислороде (O_2), – не возникает сомнительных конечных продуктов.
3. Тампа, Флорида, США, 21 сентября 2005 г.: совместно с Управлением Министерства торговли США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA) Международное общество фармацевтического инжиниринга (ISPE) опубликовало документ, дающий определение барьерной системы ограниченного доступа (RABS). В документе дается определение системы RABS для фирм и фармацевтической промышленности с целью сокращения путаницы ключевых элементов системы RABS и их нормативных требований.
4. Например, трубопроводы, шланги, насосы, иглы, стойки под чашки Петри для контроля микроорганизмов.
5. Мойка на месте / обработка паром на месте.
6. Наряду со спорами должны также гибнуть «инкапсулированные» бактерии или вирусы.

вочные параметры. Требуется выяснить четыре пункта:



Рис. 7. Ручная передача материалов в двойном пакете (источник: groninger)

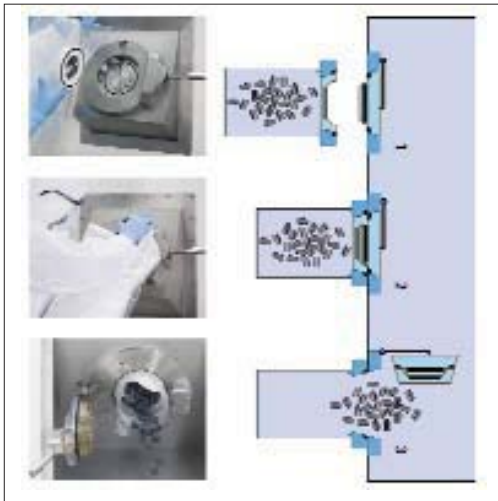


Рис. 8. Передача посредством порта Biosafe® и пакетов (источник: sartorius stedim biotech)

1. Анализ рисков

Какие продукты должны производиться или наполняться на установке? Насколько чувствителен продукт к загрязнению? Насколько высок потенциал опасности для сотрудников? Какой коэффициент использования установки ожидается?

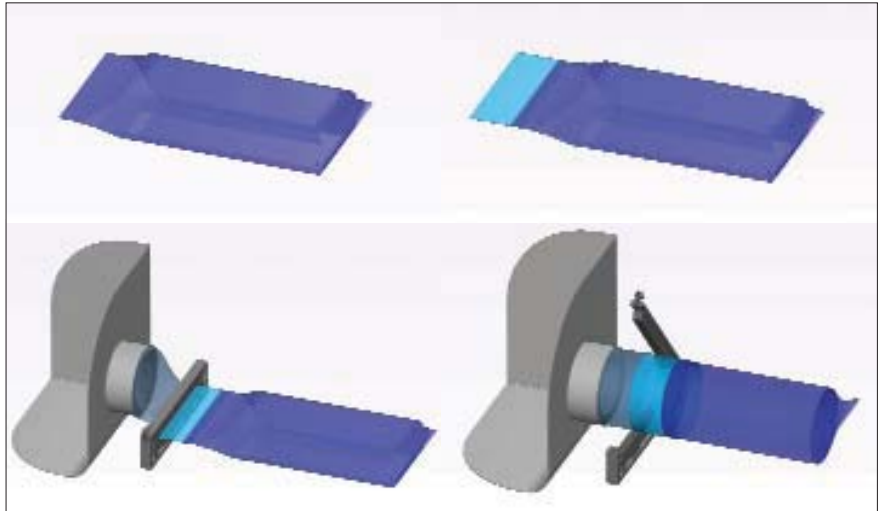


Рис. 9. Передача посредством вкладыша SteriCon (источник: LUGAIA)

2. Барьерное решение

Какие нормы и требования [7] необходимо соблюсти? Как выглядят периферийные устройства запланированной установки?

3. Процессы

Как должна быть встроена установка в существующий производственный процесс? Как подаются на установку исходные продукты, производственные и вспомогательные материалы? Как они выгружаются с установки? Как часто осуществляется смена продукта? Как необходимо мыть и стерилизовать машину?

4. Эргономичность

Какие переходные устройства должны поставляться? Какие системы транспортировки уже есть в наличии? Какие представления существуют об обработке продуктов?

После выяснения данных пунктов заказчик (фармацевтическое предприятие) совместно с машиностроителем начинает разрабатывать чертежи системы RABS. Как только чертеж будет готов, его протестируют с помощью деревянного макета изолятора (Mock Up-Studie) [8]. Целью данного тестирования является совместное с клиентом обнаружение возможных трудностей еще до производства машины и их устранение. Необходимо спроектировать по возможности универсальное и со всех сторон доступное размещение машины. Для этого

вокруг установки, которая подлежит защите от окружающей среды, изготавливается система RABS из дерева – если установки еще нет в наличии, тогда используется модель установки (рис. 5). При этом можно легко определить, подходит ли запланированная машина для установки в систему RABS.

При этом можно проверить эргономичность установки: в масштабе 1:1 тестируется доступность выключателей, шлюзов для выгрузки материалов или портов быстрой передачи RTP [9] (рис. 6). Также можно простейшим образом определить, где, на какой высоте и в каком количестве необходимо размещать порты для перчаток, чтобы в дальнейшем можно было работать с установкой в асептических или токсичных условиях.

В каком случае осуществляется смена формата – это возможно только в открытом состоянии установки или в закрытом тоже? Контрольно-измерительные приборы устанавливаются, и продумывается как подача сырья в машину, так и выгрузка конечного продукта из нее. Из различных существующих на рынке систем транспортировки (см. раздел 6.2) для установки выбираются самые подходящие; при этом по причине обеспечения надежности производственного процесса и экономии времени одноразовые системы используются чаще. Кроме того, размещение шлюзов удаления необработанных компонентов можно лучше



Рис. 10. Шлюз для дезинфекции посредством H_2O_2 (источник: METALL + PLASTIC)



Рис. 11. Передача продукта посредством контейнера DPTE® для жидкостей (источник: GETINGE La Calhene)

спланировать на большой модели, чем на чертеже.

Частью деревянного макета системы (Mock Up-Studie) является также разработка мойки и дезинфекции системы RABS: размещение распылительных трубок и распылителей для ручной мойки проверяется так же, как и установка стационарных распылительных головок и водоразбрызгивающих трубок для автоматической влажной мойки [10] и биологической дезинфекции (с помощью H_2O_2). В связи с этим машиностроитель и клиент совместно определяют, где необходимо размещать сборные и сточные желоба для загрязненных жидкостей. Дальнейшим пунктом разработки являются системы текущего контроля: в этом

случае также идет согласование, где необходимо размещать зонды для изокINETических проб для счетчиков частиц и текущего контроля микроорганизмов.

Вместе с клиентом и ответственными за производство (частично также с обслуживающим персоналом) исследование контролируется и оптимизируется. Такой подход способствует одобрению новой установки персоналом, предотвращает дополнительные расходы на дальнейшую переналадку и помогает контролировать и дополнять техническое задание.

4. Установка системы RABS и машины

Когда конструкция машин и системы RABS формально установлена,

необходимо определить переходные устройства. К ним относятся соединение системы RABS с плитой машины и уплотнение отверстий крепления системы RABS с рамой машины, подача воздуха посредством канала рециркуляционного воздуха или двойного диска [11], установка фильтров отработанного воздуха для машин с токсичным продуктом, подача продукта, производственных и вспомогательных средств,

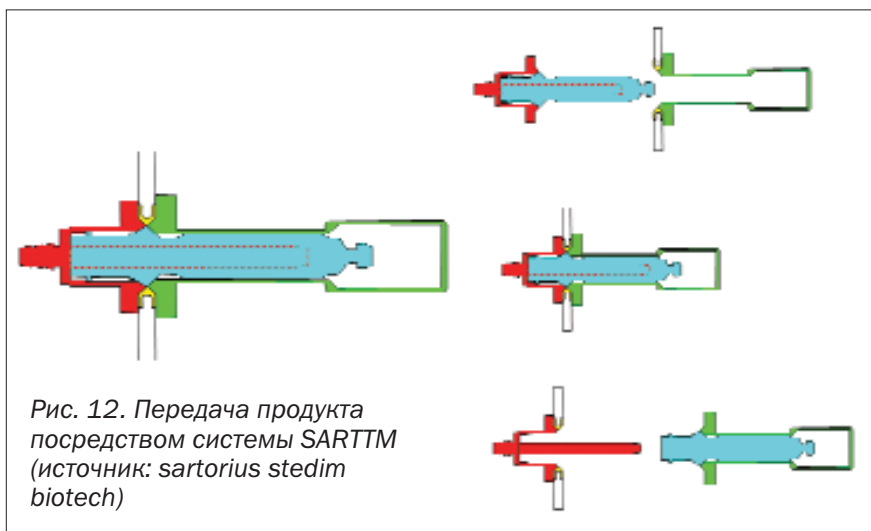


Рис. 12. Передача продукта посредством системы SARTTM (источник: sartorius stedim biotech)

Сноски:

7. Наряду с письменным отчетом, который должны подписать два сотрудника, эту функцию также может взять на себя система сбора и регистрации данных.
8. Как примерно предельно допустимая концентрация рабочей зоны (ПДК) произведенного активного вещества или в соответствии с нормами страны-производителя, OEB-/OEL-значения (диапазон вредного воздействия на работника / предел вредного воздействия на рабочем месте в соответствии с санитарными нормами и правилами).
9. Технично-экономическое обоснование.
10. Порт быстрой транспортировки.
11. На английском: WIP = мойка на месте.
12. На английском: URS = спецификация требований пользователя.



Рис. 13. Передача продукта посредством системы RAFT (источник: sartorius stedim biotech)

а также установка устройств текущего контроля частиц и микроорганизмов на плите машины [12]. Далее необходимо предусмотреть меры безопасности и процедуру обслуживания: к ним относятся, например, сообщение и документация ошибок или вмешательств в машину [13], соединение с уже существующими системами для сбора и учета производственных данных (BDE) [14], визуализация этих данных, а также размещение панели управления.

5. Размещение установки в помещении

Установку необходимо разместить в помещении таким образом, чтобы к ней был хороший доступ со всех сторон. Учитывая минимальную длину перчаток (максимальная составляет 800 мм), ширина машины определяется в соответствии с местом размещения: если установка должна стоять в центре помещения, возможная ширина составляет до 1 500 мм, если запланирована установка машины возле стены, тогда максимальная ширина может быть до 800 мм. Только при соблюдении этих пунктов возможен простой доступ посредством перчаток для мойки и для подачи компонентов (например, пробок, колпачков и т. д.). Если машина должна быть шире, это может привести к замедлению работы во время производства, поскольку двери во время неполадок чаще открываются, вследствие чего машина из-за необходимого проведения дезинфекции (см. разде-

лы 2 и 7) дольше находится в нерабочем состоянии.

При размещении машины в середине помещения автоклавированные детали проще монтируются на машину [15], ее обратная сторона становится доступнее для технического обслуживания и сервиса, и она может четко соответствовать окружающему классу чистого помещения.

6. Системы транспортировки

6.1. Подача материалов

Все материалы (прежде всего производственные и вспомогательные, компоненты микробиологического контроля и запасные части), которые требуются для производственного процесса, должны быть стерильными. При подаче на машину материалы вынужденно взаимодействуют с окружающей средой в помещении определенного класса чистоты. Необходимо также предотвращать попадание микроорганизмов, спор или пыли в производственный процесс при подаче материалов на машину. Существуют различные методы транспортировки, выбор того или иного способа обусловлен видом материала, его размером, количеством и частотой подачи на машину.

- Ручная подача в двойном пакете (рис. 7)

Внешний пакет, который взаимодействует с окружающей средой, дезинфицируется под ламинарным потоком, открывается и затем прикрепляется к шлюзу с выдвижной дверцей.

Внутренний пакет после открытия выдвижной дверцы втягивается в шлюз. Эта система действительно проста и удобна, но в этом случае существует большой риск нарушения стерильности.

- Подача посредством систем с портами для быстрой передачи RTP (рис. 8)

Материал стерилизуется и упаковывается в контейнер из нержавеющей стали или в полиэтиленовый пакет. Емкости для транспортировки соединяются посредством стандартизированного шлюза (альфа-/бета-порт [16]) с установкой. Они открываются изнутри, и материал подается. Эта система стандартизирована и надежна. Форматные детали просто подаются на машину. Для пробок и колпачков требуется комплексное обеспечение транспортировки, что приводит к зависимости от поставщиков. Расходные детали упаковываются производителем прямо в полиэтиленовые пакеты, стерилизуются и поставляются для наполнения.

- Вкладыш SteriCon от производителя LUGAIA [17] (рис. 9)

На запечатанном пакете со стерильным материалом осуществляется спайка входного отверстия SteriCon. Далее отверстие склеивается с вкладышем SteriCon, а шов спайки открывается изнутри. Посредством этой простой и удобной системы материалы могут безопасно подаваться на систему RABS. Вкладыш SteriCon появился на рынке только в 2008 году и был запатентован – зависимость от поставщиков очень велика. Кроме того, отсутствует опыт работы с такой системой.

- Шлюз для проведения дезинфекции посредством H_2O_2 (рис. 10)

Материал подается в шлюз, и в течение 20–30 минут осуществляется дезинфекция посредством H_2O_2 . Система действительно очень дорогая, но надежная и простая в эксплуатации.

6.2. Подача продукта

После подачи материалов на систему RABS можно начинать процесс производства. Для пода-



Рис. 14. Ручная мойка и дезинфекция установки для токсичного производства посредством распыления и протирания (источник: SKAN)



Рис. 15. Ручная мойка и дезинфекция установки для токсичного производства посредством прочно зафиксированных распылительных головок и H₂O₂ (источник: groninger)

чи жидкого продукта на установку существуют различные системы, емкости для продукта и резервуары для соединения с установкой.

- Порт быстрой передачи RTP – стерильное соединение рабочей емкости с емкостями для продукта (рис. 11)

Шланги для продукта стерильно подключаются посредством классического RTP-порта (см. раздел 6.1). Эта простая система известна давно и оправдала себя в эксплуатации. Система простая в обслуживании, но сложная в управлении и дорогая при покупке специфического по эксплуатации исполнения.

- Система SART™ – стерильная скоростная система транспортировки от компании Sartorius (рис. 12)

Подобно системе RTP, внешняя сторона соединения (которая может быть загрязнена) герметично укупоривается посредством защитной трубки внутри системы RABS. Преимущество системы заключается в стандартизированном интерфейсе и безупречном обслуживании, но в данном случае также требуются значительные инвестиции и существует зависимость от поставщиков.

- RAFT – быстрая асептическая передача жидкости (рис. 13)

Посредством системы портов присоединяется стерильный пакет к системе RABS, которая включает шланг для передачи продукта. Соединительные двери открываются изнутри, шланг может соединяться с машиной на наполнения. Хотя интерфейс стандартизирован, наладка системы осуществляется по желанию заказчика, что требует значительных инвестиций.

6.3. Удаление побочных продуктов производства

Для удаления побочных продуктов производства из системы RABS применяется RTP-система, которая предотвращает проникновение атмосферного воздуха в установку и нанесение ущерба здоровью персонала при обработке токсичных продуктов. Далее применяются бесконечные рукава с устройством удаления шва или шлюз с двойными дверцами для выгрузки материала.

7. Мойка и дезинфекция

Поскольку система RABS служит для защиты продукта и окружающей среды, установку необходимо мыть после ее открывания (стерильный продукт) или перед открыванием (токсичный продукт). В зависимости от частоты запланированной смены продук-

та или открывания установки мойка и дезинфекция могут осуществляться вручную или автоматически.

Сноски:

13. Этот аспект влияет на дальность действия перчаток.
14. Это имеет практические причины, так как в этом случае определяется, где, например, должен прокладываться кабельный канал.
15. Эти данные имеют большое значение для качества продукта и должны подтверждаться документами в виде гарантии от производителя.
16. Сюда относятся, например, такие параметры производства, как класс чистоты, температура, влажность воздуха и давление на производственной установке.
17. Лучшая доступность больших деталей машины во время монтажа и демонтажа улучшает стерильность работы во время монтажа автоклавируемых деталей.
18. Благодаря конструкции портов загрязненная внешняя сторона двери емкости (Beta-дверь) по возможности герметично закрывается посредством внутренней двери системы RABS (Alpha-дверь).

Сноски:

19. Товарные знаки или защищенные торговые знаки отдельно не отмечены в данной статье. Но это не значит, что права на торговую марку вследствие этого должны нарушаться.

7.1. Ручная мойка и дезинфекция

Ручная мойка и дезинфекция осуществляются при открытой установке [18]. Сначала производится ручная грубая мойка системы RABS, насыпной продукт растворяется, осколки стекла удаляются, рассыпанные колпачки и пробки выгружаются. Затем все поверхности, а также перчатки вручную дезинфицируются опрыскиванием и протираются (рис. 14). Полная и воспроизводимая биологическая дезинфекция является сложной, поскольку сотрудники могут меняться и не всегда одинаково тщательно работают. По этой причине валидация ручного метода дезинфекции очень дорогостоящая.

7.2. Автоматическая мойка и дезинфекция

Прежде всего установки стерильного/токсичного производства моются и дезинфицируются вручную. На первом этапе осуществляется ручная грубая мойка, возможно также с помощью пистолета-распылителя или прочно зафиксированных распылительных головок (рис. 15), чаще при закрытой установке. В данном случае насыпной продукт также растворяется, осколки стекла удаляются, а рассыпанные колпачки и пробки выгружаются – таким образом удаляются высокоактивные токсичные вещества. На втором этапе осуществляется автоматическая биологическая дезинфекция посредством H_2O_2 . Дезинфицирующее средство при этом впрыскивается в виде газа посредством ротационных форсунок (рис. 16). Благодаря этому методу H_2O_2 хорошо распределяется внутри системы RABS и при сложных геометрических характеристиках. На критических поверхностях также очень быстро проявляется бактерицидное действие.



Рис. 16. Ротационные форсунки способствуют равномерному и быстрому распределению H_2O_2 на системе RABS (источник: Франц Циль)

Эти методы точно воспроизводятся и поэтому проще валидируются. Для этого устанавливается цикл дезинфекции, который гарантирует стерильность установки. Подтверждение стерильности осуществляется посредством тест-микроорганизма (так называемые биологические индикаторы), который подается еще перед дезинфекцией.

8. Резюме

Правильно разработанная система RABS способствует более высокой асептической безопасности, чем традиционное размещение в чистом помещении или классическая защита машины. Закрытые системы RABS используют тем же технологию биологической дезинфекции (H_2O_2), что и изоляторы, и обеспечивают аналогичную защиту продукта и внешней среды. Они обладают одинаковыми нормами герметичности. Максимальная автоматизация процесса сокращает вмешательство оператора, таким образом делая про-

цесс воспроизводимым, валидируемым и более безопасным. Несмотря на кажущиеся меньшие затраты при использовании системы RABS, если рассматривать как инвестиции, так и производственные расходы, эти системы не всегда являются недорогой альтернативой изоляторам. Производственная установка, которая монтируется в систему RABS, делает предприятие более универсальным [19], что особенно актуально для контрактного производства или на производственных установках для различных продуктов и форматов. Система RABS – это всегда компромисс между фармацевтической надежностью, безопасностью работы, универсальностью оператора, а также инвестициями и производственными расходами.

Вывод одного машиностроителя: «При комплектовании производственных установок изоляторами или системами RABS различий не наблюдается». ■