

АСЕПТИЧЕСКИЙ РОЗЛИВ: ИЗОЛЯТОРЫ ИЛИ АКТИВНЫЕ ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ RABS. СРАВНЕНИЕ ИНВЕСТИЦИОННЫХ И ТЕКУЩИХ ЗАТРАТ

■ **Ф. Жером**, менеджер по продажам, Skan AG (philippe.jerome@skan.ch)
 ■ **Е.В. Гусева**, зам. директора Российско-Швейцарского учебно-научного центра трансфера фармацевтических и биотехнологий, РХТУ им. Д.И. Менделеева (eguseva@rally-online.ru)

Лекарственные средства асептического изготовления в настоящее время занимают существенную часть фармацевтического рынка. Их производство и применение, несомненно, связано с большими рисками. Для минимизации влияния различных источников возможного загрязнения используются различные барьерные или изолирующие технологии, средства автоматизации и роботизации.

Несмотря на то, что в последние годы значительно возросли требования при производстве продукции в стерильных условиях, вопрос – а что же поставить: систему RABS или ИЗОЛЯТОР – возникает снова и снова. В данной статье приводится анализ инвестиционных и текущих расходов, помогающий понять, что может быть выгодней – установка линий розлива с использованием RABS в чистых помещениях класса В или ИЗОЛЯТОРА в помещении класса С или D. Рассмотрим некоторые основные характеристики этих двух технологий.

RABS (Restricted Access Barrier System) или барьерную систему ограниченного доступа (рис. 1) можно представить, как некую эволюцию традиционной чистой комнаты с точки зрения повышения уровня гарантированной стерильности. Существует 4 различных типа RABS: открытые или закрытые, активные или пассивные. Основными характеристиками активных открытых RABS являются:

- физический и аэродинамический барьер с однонаправленным потоком воздуха с перчаточными устройствами;
- условия в рабочей зоне соответствуют чистым зонам типа А (класс ISO 5);
- условия в окружающей среде соответствуют чистым зонам типа В (класс ISO 7);
- деконтаминация производится при помощи спорицидного вещества вручную (с доступом оператора в рабочую зону);
- возврат воздуха в окружающую зону;
- в процессе работы разрешено открывать RABS (при определенных условиях).

Для поддержания требуемых условий в критической зоне RABS осуществляется подача воздуха через систему HEPA-фильтров, поддерживается небольшой положительный перепад давления, обеспечивается мониторинг дисперсного и микробиологического загрязнения в процессе работы. В качестве основного недостатка стоит упомянуть нарушение стерильности при открывании RABS и возможном вмешательстве оператора, что может быть особенно критичным при работе со стерильными и токсичными веществами.

В отличие от технологий RABS в **ИЗОЛЯТОРЕ** создаются условия максимального уровня безопасности для проведения асептических операций в критической зоне, поскольку (рис. 2, 3) обеспечивается четкое отделение рабочей зоны от оператора. Физический барьер между продуктом и оператором используется для защиты продукта, оператора и окружающей среды.

В первую очередь, это обеспечивается автоматической деконтаминацией с использованием спорицидного агента (пероксида водорода

- H₂O₂), использование которого гарантирует санитарную обработку и деконтаминацию всех внутренних поверхностей с достижением требуемого уровня стерильности. Основными характеристиками ИЗОЛЯТОРА являются:

- физический и водонепроницаемый барьер с однонаправленным потоком воздуха;
- устройство для централизованного распределения воздуха определенной температуры и влажности;
- условия в рабочей зоне соответствуют чистым зонам типа А (класс ISO 5);
- условия в окружающей среде соответствуют чистым зонам типа С / D (класс ISO 8);
- автоматическая деконтаминация спорицидным агентом;
- критическая зона может находиться под избыточным или пониженным давлением по отношению к окружающей среде;
- в процессе работы невозможно (запрещено) открыть дверь ИЗОЛЯТОРА.

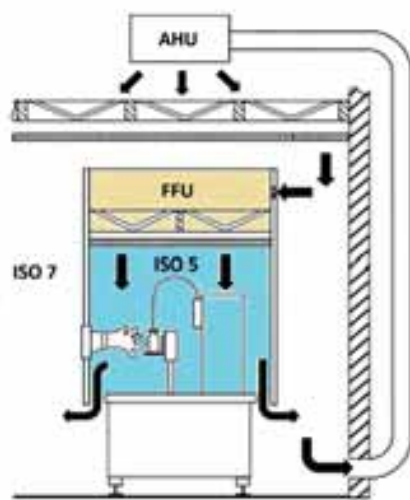


Рис. 1. Схема «активного» открытого типа RABS

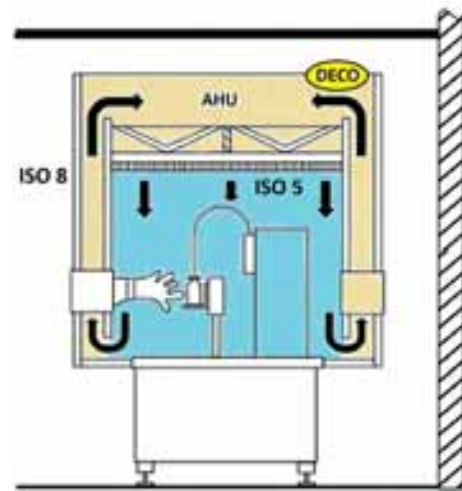


Рис. 2. Схема ИЗОЛЯТОРА



Рис. 3. ИЗОЛЯТОР с линией розлива Bausch + Stroebel

В процессе деконтаминации должен обеспечиваться определенный заданный уровень гарантированной стерильности (SAL, Sterility assurance level), что является приоритетом при организации асептических процессов (рис. 4). Стоит отметить, что в ИЗОЛЯТОРЕ компании Скан в результате процесса деконтаминации пероксидом водорода H₂O₂ обеспечивается уровень гарантированной стерильности, равный 10⁻¹⁰.

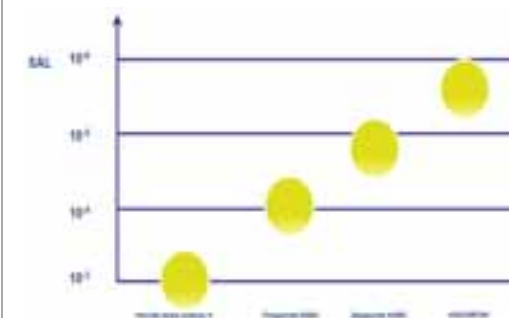


Рис. 4. Уровень гарантированной стерильности (SAL)

EU GMP - Volume 4 - Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products (Приложение 1): "Использование изолирующих технологий для уменьшения человеческого вмешательства на этапах производства может значительно снизить риск микробиологического загрязнения..."

FDA Guidance for Industry: "Поскольку активность оператора усиливается во время асептических операций, риск нарушения стерильности для конечного продукта также растет"

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЗАТРАТ

Для проведения сравнительного стоимостного анализа между активными открытыми RABS и ИЗОЛЯТОРОМ необходимо рассмотреть основные аспекты, определяющие их стоимость. Составляющими данной оценки являются:

- **Инвестиционные расходы:** здания и сооружения, оборудование (открытые RABS, ИЗОЛЯТОР, автоклав, передаточные устройства).
- **Текущие расходы**, включая:
 - подвод инженерных коммуникаций (водоснабжение, электроснабжение и т.д.);

Таблица. 1. Инвестиционные расходы

Статьи расходов	Открытые RABS		ИЗОЛЯТОР	
	Зоны В, С, D с передаточными устройствами	RABS	Зона D и передаточные устройства	ИЗОЛЯТОР с деконтаминацией H ₂ O ₂
Инвестиционные расходы	1 000 000	200 000	500 000	1 900 000
Система вентиляции		80 000	0	Вкл.
Передат. устр. H ₂ O ₂ для зоны В	350 000	не применимо	не применимо	не применимо
Деконтаминация H ₂ O ₂	20 000	не применимо	—	вкл.
Автоклав	250 000	не применимо	250 000	
Линия розлива	1 500 000	не применимо	—	1 600 000
Материалы для санитарной обработки	50 000	не применимо	25 000	
Прибор для тестиров. перчаток	—	0	—	100 000
IQ/OQ, цикл деконт. (CD), микробиол. (MBQ)	8 660	15 000	0	253 000
Всего	3 178 660	295 000	775 000	3 853 000
Всего	3 473 660		4 628 000	
Всего	3 500 000		4 600 000	

- расходные материалы (одежда, материалы для очистки и т.д.);
- персонал: время работы, количество операторов и условия работы;
- техническое обслуживание;
- аспекты качества

- мониторинг окружающей среды (оборудование, рабочая зона, персонал) и их воздействие (результаты анализа и отклонения);
- микробиологические тесты: количество, подготовка и т.д.;
- квалификация и валидация (начальная и повторные).

Для сравнительного изучения была использована линия асептического розлива во флаконы нетоксичных биотехнологических продуктов со следующими исходными данными:

- Выпуск: 1 партия в день – 8 часов розлива (2 смены), – 200 партий в год – работа в периодическом режиме или режиме, когда изолятор «закрыт», возможность использования флаконов 3х размеров (допускается смена флаконов разного размера каждый день без открывания двери ИЗОЛЯТОРА).
- Упакованные в соответствующие пакеты крышки для передаточных устройств для введения в RABS или ИЗОЛЯТОР.
- Общая занимаемая площадь равна:
 - RABS: Зона А + зона В + зона С + зона D = 6 + 40 + 20 + 90 = 156 м²
 - ИЗОЛЯТОР: Зона А + зона D = 6 + 120 = 126 м².

Для проведения данного асептического розлива можно использовать как ИЗОЛЯТОР ISO Class 8, так и открытые RABS ISO Class 7.

Рассмотрим первую составляющую сравнительного анализа – **инвестиционные расходы** (здания, сооружения, оборудование) (табл. 1).

Общие инвестиционные расходы включают в себя следующее: линия автоматического розлива, ИЗОЛЯТОР или RABS, различные передаточные устройства, автоклавы, централизованное распределение воздуха, а также основные здания и сооружения.

При использовании ИЗОЛЯТОРА общее количество передаточных устройств уменьшается, требуемая общая площадь будет примерно меньше на 20% по сравнению с RABS.

Основными составляющими **текущих расходов** являются энергия, расходные материалы, одежда, очистка и дезинфекция, мониторинг, обучение персонала, микробиологические тесты, квалификация, реквалификация, отклонения.

Энергия

Потребление энергии прямо пропорционально отношению площади к объему, занятому производственной линией. Для установки и эксплуатации ИЗОЛЯТОРА требуется меньшая площадь, и это позволяет снизить количество потребляемой энергии на 15-20%.

Расходные материалы

При оценивании двух типов оборудования, RABS и ИЗОЛЯТОРА, (для конкретного варианта продукта) было определено, что затраты на расходные материалы приблизительно одинаковы. Однако, при использовании ИЗОЛЯТОРА возрастают расходы на замену

перчаток и потребление пероксида водорода, поэтому стоимость расходных материалов для него будет выше.

Одежда

При расчете расходов, связанных с одеждой для персонала, необходимо учитывать непосредственно не только стоимость одежды, но и время, затраченное на переодевание и замены на новый комплект. Все вместе это значительно увеличивает общую стоимость. При входе в комнату по ISO 7 (работа с RABS) оператору нужно около 15 минут и полностью новый комплект одежды. При входе в комнату по ISO 8 (работа с ИЗОЛЯТОРОМ) оператору требуется 5-10 минут, чтобы переодеться. Более того, к работе в комнате, оборудованной по ISO 7, предъявляются более высокие требования по одежде, чем для комнаты по ISO 8. Таким образом, общая стоимость, затраченная на одежду, будет выше для RABS.

Очистка и дезинфекция

Какой бы ни был выбран вариант, расходы по санитарной обработке примерно сравнимы. Однако, если рассматривать площадь, занимаемую оборудованием, расходы на санитарную обработку более компактного варианта ИЗОЛЯТОРА могут быть меньше.

Мониторинг

В общем случае, мониторинг включает отслеживание количества микроорганизмов и частиц. В данном случае для стоимостной оценки рассматривался только контроль микроорганизмов. Стоимость считалась как: 3 евро = 1 евро + 2 евро – цена агара + цена анализа. В таблице 2 приведены общие данные по мониторингу (микроорганизмы и частицы) по количеству образцов на одну партию продукции.

В общем случае, при выборе ИЗОЛЯТОРА уменьшаются затраты на контроль и мониторинг окружающей среды.

Обучение

В общем, время основного обучения варьируется от 2-х месяцев для одного оператора, который работает

Таблица 2

Количество образцов для мониторинга

	Количество образцов для мониторинга		
	Зона В	RABS	ИЗОЛЯТОР
Микроорганизмы	1	3	3
Частицы	4	6	6
Кол-во образцов с поверхности	6	30	20
Всего/ партия	50		29

USP 1116 (Microbiological evaluation of clean rooms): «Область и объем микробиологического мониторинга для асептического процесса зависят от вида используемого оборудования. Производителям следует четко определяться с частотой забора проб, поскольку это требует человеческого вмешательства...»

В целом, при проведении валидации подтверждается эффективность барьерных систем, и, таким образом, частота забора проб для мониторинга микробиологического состояния области асептического процесса можно уменьшить по сравнению с частотой забора проб для проведения классического асептического процесса».

с ИЗОЛЯТОРОМ, до 6-ти месяцев для оператора, который будет работать в помещении класса В. (Более простое использование ИЗОЛЯТОРА может также быть рассмотрено при учете, например, таких аспектов как не выход на работу персонала по тем или иным причинам.)

Микробиологические тесты (MFT – media fill test)

При расчете количества сотрудников, требуемых для тестирования микробиологических образцов, была использована методика, применяемая при стоимостном анализе на стадии валидации. В рассматриваемом примере для проведения микробиологических тестов на стадии валидации требовалось 5 сотрудников (стоимость на одного около 60 000 евро) как для RABS, так и для ИЗОЛЯТОРА. В дальнейшем в процессе эксплуатации оборудования при проведении регулярных микробиологических тестов необходимо 2 сотрудника для варианта использования ИЗОЛЯТОРА и 4 сотрудника для RABS.

Квалификация, реквалификация

Для проведения начальной квалификации ИЗОЛЯТОРА требуется больше времени (от 1-го до 3-х месяцев).

Комментарий FDA (2009):

«Некоторые современные производственные участки («линии розлива во флаконы в изоляторе») в состоянии обеспечить изоляцию рисков от микробиологического загрязнения (т.е. от операторов и окружающей среды) на всем протяжении асептического процесса производства. Для таких систем¹, при надежной конструкции оборудования и минимальной степени человеческого вмешательства в производственный процесс, возможно снизить количество микробиологических тестов в процессе производства. Например, ожидается, что для стандартной асептической линии, которая работает в 2 смены, проверки должны проводиться дважды в год для одной смены, и суммарно должно быть 4 теста. Однако, для асептической линии розлива, работающей в две смены, может быть доказано, что число тестов может быть менее 4-х в год. При этом соблюдается условие ее проверки раз в полгода, чтобы обеспечить непрерывный контроль асептического процесса. Это сниженное количество микробиологических тестов основано на разумном риске и было бы предметом повторной оценки, если бы возникали случаи загрязнения (продукт не стерилен, неудачный результат микробиологического теста, любые проблемы в окружающей среде).»

¹ «Это не применимо для RABS (Restricted Access Barrier Systems)».

Время, затрачиваемое на реквалификацию, сравнимо или даже меньше, чем для RABS.

Отклонения

Отклонения, которые могут возникнуть в процессе производства, напрямую связаны с текущими расходами. Среди них можно упомянуть, например, получение для контролируемых показателей результатов, выходящих за пределы спецификации, нарушения регламента, временное изменение стандартного хода течения процесса, положительный результат регулярных микробиологических тестов и т.д. Опыт показывает, что количество отклонений в случае применения RABS примерно в 8 раз больше, чем при использовании ИЗОЛЯТОРА.



ФАРМТЕХ Москва
25 - 28 ноября 2013
ВВЦ, павильон № 75
стенд № А104

Ваш партнер для проведения процессов в асептических условиях - от теста на стерильность до асептического розлива

www.skan.ch

Together always one step ahead



Таблица 3 иллюстрирует результаты сравнительного анализа по общим суммарным расходам (инвестиционным и текущим) для RABS и ИЗОЛЯТОРА.

В приведенном сравнительном стоимостном анализе были рассмотрены основные составляющие инвестиционных и текущих расходов. В дополнение к ним могут быть учтены и другие, например:

- Знания по ведению и контролю процесса с использованием того или иного типа оборудования. Фактически, легче пользоваться тем оборудованием, которое хорошо известно и хорошо контролируется. Очень важно учитывать, насколько сложно обеспечить изменение технологии с точки зрения производства и обслуживания (технологически и качественно).
- Гибкость при изменении продукта.
- Возможность работать в закрытом режиме (только для ИЗОЛЯТОРА).
- Стоимость потери одной партии продукта и т.д.

Кроме того, не было уделено достаточного внимания таким факторам, как, например: управление отклонениями, стоимость положительного результата микробиологических тестов, периодическая реквалификация помещения класса В, обучение персонала и т.д.

Тем не менее, можно сказать, что на основе проведенного сравнительного стоимостного анализа (по инвестиционным и текущим расходам) для конкретного выбранного случая линии асептического розлива выбор ИЗОЛЯТОРА является наиболее выгодным решением по сравнению с RABS. Более того использование ИЗОЛЯТОРА позволит окупить вложенные средства примерно за 2 года (с учетом ежегодных текущих расходов).

В приведенном стоимостном анализе был рассмотрен вариант асептического розлива нетоксичного продукта.

Таблица 3

Суммарные инвестиционные и текущие расходы по использованию RABS и ИЗОЛЯТОРА

Статьи расходов	Стоимость в евро	
	Открытые RABS	ИЗОЛЯТОР
Инвестиции в оборудование	3 500 000	4 600 000
Начальное обучение	90 000	30 000
Микробиологические тесты (МФТ), начальные	300 000	300 000
Всего инвестиционные расходы	3 890 000	4 930 000
Разница в инвестиционных расходах ИЗОЛЯТОР и RABS 1 040 000		
Ежегодная реквалификация	10 000	28 500
Одежда	38 955	9 120
Очистка и дезинфекция	34 196	19 320
Энергия	29 000	25 000
Мониторинг	24 000	13 800
Отклонения	374 400	18 560
Регулярные микробиологические тесты	240 000	120 000
Расходные материалы и др.	6 840	16 780
Всего ежегодно	757 391	251 080
Разница в текущих расходах ИЗОЛЯТОР и RABS 506 311 евро		
Возврат по инвестиционным расходам, год 2.05		

Например, для работы с токсичными веществами особую привлекательность приобретает ИЗОЛЯТОР компании SKAN AG, т.к. в нем могут быть использованы специальная система очистки воздуха и блок безопасной замены фильтра FIBO, специально созданный для этих целей.

Модульная конструкция ИЗОЛЯТОРА PSI M позволяет его использовать для различных целей (рис. 5). Помимо проведения классического теста на стерильность внутри одного такого изолятора, например, можно установить линию розлива небольшой производительности, что является очень актуальным в современном фармацевтическом мире, где четко прослеживается

тенденция к организации непрерывных маломасштабных производств для получения небольших партий дорогих высокоспецифичных препаратов. Использование изолирующих технологий для этих целей непрерывно растет, причем как по областям применения, так и по количеству изоляторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. EU GMP – Volume 4 – Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products
2. USP
3. FDA Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice
1. Appendix 1: Aseptic Processing Isolators
4. PIC/S: Isolators used for aseptic processing and sterility testing[®] PIC/S Pi014
5. ISO 13408-6 Aseptic processing of health care products – Part 6: Isolator systems
6. ISO 10648-2, Containment enclosures – Part 2: Classification according to leak tightness and associated checking methods
7. ISO 14644, Cleanrooms and associated controlled environments
8. PDA Technical Report No. 34 Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products, September, 2001
9. PDA Technical Report No. 22 (revised 2011) Process Simulation for Aseptically Filled Products



Рис. 5. ИЗОЛЯТОР PSI M компании Skan AG