16/04/07

ניטור חלקיקים בחדרים נקיים בתעשיית הפרמצבטיקה

כתבה מתוך אתר שער התעשיה – מכשור ובקרת תהליכים

עיקור סופי ועיבוד החומרים האספטיים (בלתי-אלוחים) הם שתי הפעולות הננקטות בייצור תרופות מעוקרות. עיקור סופי הוא תהליך של עיקור חומרים ומכלים המתבצע כשהחומר מצוי בתוך המכל והמוצר הוא בצורתו הסופית.
במילוי או באריזה של חומרים אספטיים הרכיבים היחידים מעוקרים בנפרד ומגיעים לצורתם הסופית רק בסביבה המעוקרת.
תרופות מעוקרות ייוצרו באמצעות עיבוד אספטי רק כאשר אין אפשרות לבצע עיקור סופי.
מיקרואורגניזמים חיים מהווים את הבעיה הגדולה ביותר בייצור תרופות מעוקרות, הואיל ואין ביכולתה של הטכנולוגיה העכשווית לנטר מיקרואורגניזמים חיים אלו בזמן אמת. למוני החלקיקים
יש תפקיד חשוב בקביעת איכות האוויר בזמן העיבוד האספטי.

המרכיבים של תכנית ניטור סביבתי כוללים:

- ניטור חלקיקים נישאים שאינם חיים
- ניטור מזהמים חיים נישאים באוויר
- ניטור מזהמים חיים המצויים במשטחים
- ניטור מזהמים חיים בקרב צוות העובדים
- ניטור טמפרטורה ולחות
- ניטור הבדלי לחץ

עיקור סופי ועיבוד החומרים האספטיים (בלתי-אלוחים) הם שתי הפעולות הננקטות בייצור תרופות מעוקרות. עיקור סופי הוא תהליך של עיקור חומרים ומכלים המתבצע כשהחומר מצוי בתוך המכל והמוצר הוא בצורתו הסופית.
במילוי או באריזה של חומרים אספטיים הרכיבים היחידים מעוקרים בנפרד ומגיעים לצורתם הסופית רק בסביבה המעוקרת.
תרופות מעוקרות ייוצרו באמצעות עיבוד אספטי רק כאשר אין אפשרות לבצע עיקור סופי.
מיקרואורגניזמים חיים מהווים את הבעיה הגדולה ביותר בייצור תרופות מעוקרות, הואיל ואין ביכולתה של הטכנולוגיה העכשווית לנטר מיקרואורגניזמים חיים אלו בזמן אמת. למוני החלקיקים
יש תפקיד חשוב בקביעת איכות האוויר בזמן העיבוד האספטי.
המרכיבים של תכנית ניטור סביבתי כוללים:

- ניטור חלקיקים נישאים שאינם חיים
- ניטור מזהמים חיים נישאים באוויר
- ניטור מזהמים חיים המצויים במשטחים
- ניטור מזהמים חיים בקרב צוות העובדים
- ניטור טמפרטורה ולחות
- ניטור הבדלי לחץ

חדרים נקיים וספירת חלקיקים

ייצור מוצרי פרמצבטיקה מעוקרים מתבצע במסגרת חדרים נקיים בדרגות שונות. הפעולה הקריטית ביותר היא בזמן ההכנה והמילוי האספטיי. בזמן ייצור התרופות יש לבצע ניטור של ספירת חלקיקים, ניטור מיקרו-ביולוגי וניטור של טמפרטורה, של לחות יחסית ושל הבדלי לחץ.

תקני החדר הנקי

חדרים נקיים מסווגים בהתאם למספר החלקיקים המרבי המותר ביחידת נפח אחת של אוויר. הנפחים מיוצגים בדרך כלל במטרים מעוקבים (מ"ק או m3) או ב-ft3.

תקנים של חדרים נקיים גם מגדירים:

- נפח דגימה מינימאלי לקבלת מדגמים תקפים מבחינה סטטיסטית (20 חלקיקים)
- מספר מינימום של נקודות לסיווג אזור בהתבסס על קריטריונים סטטיסטיים

התקן המוכר והנפוץ ביותר לסיווג חדרים נקיים הוא התקן של ארה"ב, תקן פדראלי E209, הידוע גם כ- FED-STD 209E (ראה טבלה 1). תקן זה כבר מיושן, אולם עדיין משמש רבים מן החדרים הנקיים.
התקן שהחליף את FED-STD 209E הוא התקן הבינלאומי לסיווג חדרים נקיים, ISO 146441-1(ראה טבלה 2).
חשוב להבהיר כי גבולות הריכוזים נשארו זהים בשני התקנים באשר לחלקיקים בני 0.5 מיקרונים, אולם קיימים הבדלים בין שני התקנים באשר לחלקיקים קטנים יותר. ל- ISO 14644שני סיווגים נוספים של "נקי יותר" וסיווג נוסף אחד של "מלוכלך יותר" לעומת ה-FED-STD 209E.טבלה 3 משווה בין שני התקנים.

תקנים לחדר נקי

טבלה 1: E209 FED-STD

שם הדרגה		µm 0.1 יחידות נפח		µm 0.2 יחידות נפח		µm 0.3 יחידות נפח		µm 0.5 יחידות נפח		µm 5.1 יחידות נפח	
S. I.	אנגלית	(m³)	(ft³)	(m³)	(ft³)	(m³)	(ft³)	(m³)	(ft³)	(m³)	(ft³)
M1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0,875	10	0,283		
M1.5	1	1240	35	265	7.5	16	3	35.3	1		
M2		3500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83		
M2.5	10	12,400	350	2,650	75	1,060	30	353	10		
M3		35,000	991	7,570	214	3,090	87.5	1,000	28.3		
M3.5	100			26,500	750	10,600	300	3,530	100		
M4				75,000	2,140	30,900	875	10,000	283		
M4.5	1000							35,300	1,000	247	7
M5								100,000	2,830	618	17.5
M5.5	10,000							353,000	10,000	2,470	70
M6								1,000,000	28,300	6,180	175
M6.5	10,0000							3,530,000	100,000	24,700	700
M7								10,000,000	283,300	61,800	17,500

טבלה 1: טבלת ה-FED-STD209E לגבולות ריכוז חלקיקים. גבולות ריכוזי חלקיקים מתבטאים במ"ק או ב-ft3

טבלה 2: ISO 14644-1

סיווג חדרים נקים של ISO 14644-1						
מספר סיווגISO	0.1 µm יחידות נפח	0.2 µm יחידת נפח	0.3 µm יחידת נפח	0.5 µm יחידת נפח	1.0 µm יחידת נפח	5.0 µm יחידת נפח
	(m3)	(m3)	(m3)	(m3)	(m3)	(m3)
ISO1	10	2				
ISO2	100	24	10	4		
ISO3	1,000	237	102	35	8	
ISO4	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISO5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO7				352,000	83,200	2,930
ISO8				3,520,000	832,000	29,300
ISO9				35,200,000	8,320,000	283,000

טבלה 2: תקן ISO 14644-1 לגבולות ריכוזי חלקיקים

טבלה 3: השוואה בין ISO 14644-1 לבין FED-STD 209E

מספר סיווגISO	תקן פדראלי 209
ISO1	
ISO2	
ISO3	1
ISO4	10
ISO5	100
ISO6	1,000
ISO7	10,000
ISO8	100,000
ISO9	

טבלה 3: השוואה בין ISO 14644-1 לבין FED-STD E209

שני התקנים הללו מגדירים את סטטוס השימוש בשלושה מצבים: As built, At rest ותפעולי.

As built: מצב שבו ההתקנה הושלמה כשכל השירותים מחוברים ופועלים, אולם ללא הציוד והחומרים הנחוצים לייצור וכן ללא נוכחותו של צוות העובדים. הסיווג As builtנעשה רק פעם אחת כאשר החדר נמצא בבנייה ולפני הכנסת הציוד לחדר.

At rest: מצב שבו ההתקנה הושלמה, הציוד הותקן והוא פועל באופן המוסכם הן על הלקוח והן על הספק, אולם צוות העובדים אינו נוכח.

תפעולי: מצב שבו ההתקנה פועלת באופן ספציפי, עם מספר ספציפי של צוות עובדים שנוכח בחדר ועושה את עבודתו באופן שהוסכם מראש.

לחדרים נקיים המשמשים בייצור מוצרים פרמצבטיים יש תקנים סביבתיים ספציפיים, המתמקדים בריכוז חלקיקים (חלקיקים שאינם חיים) כמו גם בריכוז חיידקים (חלקיקים חיים). שני התקנים הנפוצים ביותר הם אלו שפורסמו על-ידי האיחוד האירופי וארצות הברית. אף ששניהם דומים, הרי שקיימים מספר הבדלים משמעותיים ביניהם. שתי הדוגמאות שלהלן מציגות שתי דרישות למוני חלקיקים.

הנחיות ה-FDA

בארה"ב הסיווג של איכות האוויר מוגדר במסמך התקנות הפדראלי CFR 21, חלקים 210 ו-211. הוא גם מוגדר במסמך הנלווה "הנחייה לתעשיות המייצרות תרופות מעוקרות באמצעות עיבוד אספטי – נוהל שגור לייצור סחורות" (ראה טבלה 4).

טבלה 4: ארה"ב CFR 21, חלק 211, נוהל שגור לייצור סחורות

סיווגי אוויר				
סיווג אזור נקי (חלקיקים בני 0.5µm/ft3)	שם (ISO)	חלקיקים בגודל ≥5µm/m3	רמות פעילות מיקרוביולוגיות באוויר פעיל(cfm/m3)[c]	רמות פעילות מיקרוביולוגית בצלוחיותsettling רמות 90)[c,dd]מ"מ קוטר ; cfu/4שעות
100	ISO5	3,520	1e	1e
1000	ISO6	35,200	7	3
10,000	ISO7	352,000	10	5
100,000	ISO8	3,520,000	100	50
–Aכל הסיווגים מתבססים על נתונים שנמדדו בקרבת חומרים החשופים בזמן פעילות				
–bהשמות של ISO 146441-1 מספקים ערכים אחידים של ריכוז חלקיקים לחדרים נקיים בתעשיות רבות. ריכוז חלקיקים ISO שווה ל Class 100-וכמעט שווה ל.Grade A-				
–cהערכים מייצגים רמות מומלצות של איכות אוויר. ייתכן שיימצא לנכון לקבוע פעילות מיקרוביולוגית חלופית .				
–dהשימוש הנוסף בצלוחיות settling הוא אופציונאלי.				
–eדגימות מ (ISO 5 (Class 100-אינן אמורות לייצר מזהמים מיקרוביולוגיים.				

תקני CFR 21, חלקים 210 ו-211 נקראים גם "נוהל שגור לייצור סחורות". מסמך זה מייצג את המחשבה המקובלת על ה-FDA בנוגע למניעת זיהומים, ואינו מחייב.

ה-FDA ממליץ הן על ה-FED-STD 209E והן על ISO 146441-1 כתקנים לסיווג חדרים נקיים. על-ידי שימוש בתקנים אלו דרישות חשובות ביותר, כגון מקומות מינימום לדגימה ונפחי דגימה מוגדרים באמצעות מסמכים חיצוניים אלה. נוסף לכך, ISO 146441-1 גם מגדיר את התדירות הנדרשת לביצוע אישור מחדש.

אישור חדרים נקיים

אישור חדרים נקיים ואישור חוזר לתקנים הוא משמעותי להחלטה הקובעת אם ההתקנה בחדר הנקי עומדת בדרישות של התקן לחדר נקי. מהלך זה מתבצע במרווחים קבועים, והוא שונה מהניטור השגרתי בעת תהליך הייצור.
ספירת חלקיקים שגרתית בעת הליך הייצור מספקת מידע מיידי על רמות חלקיקים במשך הייצור המעוקר. מיקומו של מונה החלקיקים יאפשר לנתונים שנאספו לשקף את איכות האוויר שאליו נחשפים החומרים.
הסיווגים הרלוונטיים לייצור מעוקר מפורטים בטבלה 4 ומתייחסים לחלקיקים שגודלם החל מ-0.5 µm. כמו כן מוגדרות רמות מיקרוביולוגיות לדגימת אוויר פעיל ולצלוחיות settling.

ה-FDA מגדיר אזורים לייצור מעוקר כאזורים קריטיים. אזור קריטי הוא אזור שבו התרופה המעוקרת, המכלים וסגירתם חשופים לתנאי הסביבה. באזור זה יש לשמור על עיקור המוצרים בעת הפעילויות השונות, לרבות חיבורים אספטיים, הוספת חומרים מעוקרים, מילוי וסגירת פעולות. אזור קריטי מסווג כ-ISO Class 5 או FED-STD 209E Class 100. סיווג זה דומה ל-EU Grade A.
לאזורים מסייעים סיווגים שונים, המבוססים על המשימות שמתבצעות בהם. אזורים נקיים אלה מיועדים לתמוך בתהליך האספטי, ובהם מתבצעות משימות סיוע שונות, הכוללות טיפול ברכיבים שאינם מעוקרים, בדוגמאות של מוצרים, בחומרים, בציוד ובמכלים/סגירות בתהליך.

סוג הפעילויות המתבצעות באזור נקי מסייע לקבוע את הסיווג שלו. האזור הסמוך ביותר לקו העיבוד האספטי יתאים לכל הפחות לתקן ISO Class 10,000) 7) בתנאים דינאמיים (תפעוליים). איזור זה יכול להיות מסווג גם כ-ISO 6 (Class 1,000). אפשרי גם לשמור את כל חדר המילוי האספטי ב-ISO 5 (Class 100). אזור שרמת ניקיון האוויר בו מסווגת ב-ISO 8 (Class 100,000) מתאים לפעילויות פחות קריטיות, כגון ניקוי ציוד.

ספירת חלקיקים באזורים קריטיים

נקבע כי באזורים קריטיים, Class 100 / ISO Class 5, המיקום שבו מתבצעת ספירת חלקיקים לא יעלה על מ-0.3 מטרים מתחנת העבודה, ותהיה בו זרימת אוויר. מוני חלקיקים מרוחקים המחוברים למערכת ניטור מתקן עדיפים על מוני חלקיקים נישאים, היות שביכולתם של המונים המרוחקים להיות ממוקמים קרוב יותר למקום שבו מתבצעת העבודה ממש והם פחות חודרניים מאשר המכשירים הנישאים הגדולים.
במקרים שבהם הפעולות מחוללות רמות גבוהות של חלקיקים הנפלטים מהמוצר (אבקות), אין אפשרות למנות חלקיקים במרחק של 0.3 מטרים.
ניתן לדגום אוויר במרחק גדול יותר כדי להראות שהסביבה נמצאת בגבולות הבקרה.

מערכות לניטור מתקנים

ה-FDA גם ממליץ על ניטור טמפרטורה, לחות יחסית והבדלי לחץ. מערכות לניטור מתקנים (FMS) מנטרים גם מוני חלקיקים וגם את הפרמטרים שלעיל.

לגבי אירופה, סיווג איכות האוויר עבור מוצרים רפואיים מעוקרים מוגדר במסמך EC Guide to Good Manufacturing Practice Annex 1 [מדריך הקהילייה האירופית לנוהל ייצור סחורות, נספח 1] (ראה טבלה 5).

נספח 1 מציין את גבולות הריכוזים עבור חלקיקים שגודלם 0.5 µm-ו5.0 µm וממליץ על 1 ISO 14644-כתקן לריכוז חלקיקים שגודלם 0.5 µm. מסמך זה אינו מפרט את המספר המינימאלי של מקומות הדגימה הנדרשים לסיווג החדר הנקי, אבל מציין נפח דגימה מינימאלי של 1 מ"ק עבור כל האזור הנתון לסיווג (בעת הסיווג/הסיווג מחדש). נפח זה נדרש ללא קשר לגודל האזור.
חשוב לציין את ההבדל בין אישור החדר הנקי לבין ניטור שגרתי, כאמור לעיל. האיחוד האירופי מציג דרישות לניטור חלקיקים שגודלם 0.5µm-ו5.0µm. בנוסף מציג האיחוד גבולות סיווג למצב תפעולי ולשלבי At-rest. שלבי At-rest מתקיימים לאחר 15-20 דקות.

טבלה 5: מדריך הקהילייה האירופית לנוהל ייצור סחורות

	At-Rest (b)		מצב תפעולי(b)	
דרגה	מספר מרבי מותר של חלקיקים / שווה או גדול מ-1 מ"ק(a)			
	0.5µm (d)	5µm	0.5µm (d)	5µm
A	3,500	1(e)	3,500	1(e)
B	3,500	1(e)	3,500	2,000
C	350,000	2,000	350,000	20,000
D	3,500,000	20,000	לא הוגדר(f)	לא הוגדר(f)

(a) מדידת חלקיקים המתבסס על שימוש במונה חלקיקים נישא המודד ריכוז חלקיקים שווה או גדול מהסף שעליו הוחלט. מערכת למדידה רציפה תשמש לניטור ריכוז חלקיקים באזור מדרגה
(grade A), ומערכת זו מומלצת גם לאזורים מדרגה B. לעריכת בדיקות שגרתיות נפח הדגימה הכללי לא יהיה קטן מ-1 מ"ק לאזורים בדרגות Aו-Bורצוי גם לאזורים בדרגה C.

(b) כמות החלקיקים כמפורט בטבלה לגבי מצב "at rest" תושג לאחר תקופת "ניקיון" קצרה בת 15-20 דקות במצב בלתי מאויש לאחר השלמת הפעולות. כמות החלקיקים עבור דרגה Aבמצב "תפעולי", כמפורט בטבלה, תישמר באזור הקרוב למוצר כל אימת שהמוצר או המכל נחשפים לסביבה. מקובל שלא תמיד ניתן לעמוד בתנאי התקן כאשר נמצאים בתהליך מילוי היות שהמוצר עצמו מחולל חלקיקים ורסיסים.

(c) כדי למלא אחר דרישות B, Cו-D מספר החלפות האוויר יתייחס למידת החדר, לציוד ולצוות הנוכח בחדר. מערכת האוויר תצויד במסנני HEPA עבור דרגות A, B, ו-C.

(d) ההנחיה הניתנת למספר מרבי מותר של חלקיקים במצב "at rest" ובמצב "תפעולי" מתאימה כמעט לדרגות הניקיון שמגדירים EN/ISO 146441-1 כאשר גודל החלקיק הוא 0.5 µm.

(e) אזורים אלה אמורים להיות נקיים לגמרי מחלקיקים שמידתם שווה או גדולה מ-5µm. הואיל ובלתי אפשרי להדגים את היעדרות החלקיקים בעזרת משמעות סטטיסטית כלשהי, הגבולות נקבעו לחלקיק 1 לכל מ"ק. בזמן הכשרתו של החדר הנקי יש להוכיח כי ביכולתו להישאר בתחום הגבולות שהוגדרו.

(f) הדרישות והגבולות יהיו תלויים במהות הפעולות שיתבצעו.

מערכת למדידה רציפה תשמש לאזורים בדרגות A ו-B. נספח 1 אינו מפרט את השימוש שיש לעשות במונה חלקיקים נישא או במונה חלקיקים מרוחק.

הבדלים

קיימים מספר הבדלים בדרישות לחדרים נקיים בין ה-FDAל-EU:

- ה-FDA אינו מציג דרישות לחלקיקים שגודלם 5.0 מיקרון.
- ה-EU מציג גבולות סיווג למצב התפעולי ולמצב rest at. מצבי at-restמתבצעים לאחר 15-20 דקות.
- ה-FDA מפרט סיווגים לחדרים נקיים באמצעות תקני ISOאו FED-STD 209E.
- נספח 1 של EU דורש (למטרות אישור ולא למטרות ניטור שגרתי) דגימת מטר מעוקב שלם לאזור. זהו נפח הדגימה הכולל של כל נקודות הניטור בלי להתחשב בגודל האזור.

מערכות לניטור מתקנים

בהתבסס על התקנים האירופיים והאמריקנים, ספירת חלקיקים רציפה מהווה דרישה לייצור מעוקר. ה-FDA ממליץ על שימוש במוני חלקיקים מרוחקים, ולפיכך המערכת לניטור מתקנים (FMS) היא השיטה המועדפת לניטור סביבות בהן מתבצע ייצור מעוקר. מערכות לניטור מתקנים מיועדות לאיסוף אוטומטי של נתונים ממוני החלקיקים. נוסף לנתונים של ספירת חלקיקים, ניתן לאסוף גם סוגי קלט אחרים לניטור הסביבה.

להלן פרמטרים נוספים שיש לנטר ולאסוף בייצור מעוקר:

- טמפרטורה
- לחות יחסית
- הבדלים בלחץ
- מהירות וכיוון אוויר

ביכולתה של מערכת לניטור מתקן למכן את רישום הנתונים ולספק התרעות לתנאים בלתי רגילים. נוסף למיכון הרישום ולהתרעות, ניתן ליצור דוחות ספציפיים המבוססים על זמן הייצור או על מנות אינדיבידואליות.