

# Производство цитостатиков на «Аукамм Фарма» в Висбадене (Германия)

## В чистом помещении с расположением класса «А» в классе «D»

**Индивидуализированная дозировка лекарственного средства может существенно повысить эффективность терапии. При этом возможно лучше защитить пациента от нежелательных побочных действий. На основе этих предпосылок в Висбадене (Германия) была создана компания «Аукамм Фарма GmbH & Co. KG». Она в больших масштабах выпускает медицинские продукты, такие как растворы цитостатиков, специально приспособленные к потребностям пациентов. Особенностью данного производства является концепция чистых помещений с расположением класса чистоты «А» в классе «D».**

Лечение цитостатиками представляет собой компромисс между желательным и нежелательным воздействием на организм пациента. Вещества, применяемые в такой терапии, являются по большей части токсичными или мутагенными. Часто, помимо цитостатика, лечение проводится в сопровождении целого ряда сопутствующих лекарственных препаратов. Также у разных пациентов раковые клетки проявляют различную чувствительность к определенным концентрациям цитостатика. Кроме того, физическое состояние пациента может изменяться в ходе лечения, как в результате самого заболевания, так и под действием терапии. Поэтому, для успешного лечения и приемлемой переносимости химиотерапии индивидуализация дозировки имеет решающее значение.

17 июня 2009 года компания «Аукамм Фарма» в Висбадене положила начало новой концепции производства индивидуализированных для пациентов растворов цитостатиков, клинических образцов для испытаний и прочих индивидуализированных медицинских препаратов. Особенностью данного производства является то, что оно осуществляется в чистой зоне класса «А», которая располагается внутри помещения класса «D». Эта концепция в целом – прототип, который является совместной разработкой швейцарской компании Скан АГ и Ассоциации Фармацевтической Технологии (APV). В двух изоляторах

Скан производится продукция по заказу онкологических центров и клиник.

Внешние чистые помещения класса «D», включая шлюзы, изготовлены из монолитного однослойного безосколочного стекла толщиной 12 мм как «дом в доме». Такое решение имеет то преимущество, что поверхности легко поддаются очистке и помещение хорошо просматривается со всех сторон.

### ТЕСНЫЙ КОНТАКТ С ТЕРАПЕВТАМИ



Др. Франк Штинекер, фармацевт и соучредитель Аукамм Фарма ГмБХ (слева), и Мартин Хофманн, руководитель Аукамм Фарма (справа), гордятся своей новой концепцией чистых зон.

Компания «Аукамм Фарма» снабжает в области Рейн-Майн 10 больниц и около 200 практикующих врачей индивидуальными произведенными медицинскими продуктами. «Мы хотим работать только для тех пациентов, с которыми мы также можем связаться», – объясняет Мартин Хофманн, руководитель «Аукамм Фарма ГмБХ», рассказывая о бизнес-модели компании. По его мнению, тесный контакт между аптекой и лечащим врачом особенно важен. «В конечном итоге это приводит к более высокой безопасности для пациента. Данные пациентов и схема терапии передаются нам лечащим врачом. Для каждого нового заказа мы сравниваем данные пациента со схемой терапии и информацией о заболевании, чтобы убедиться, что терапевтическая доза подходит данному пациенту и сопутствующие препараты соответствуют назначенной терапии» – описывает Хофманн процедуру работы. Запрос на терапию раствором цитостатика обычно поступает во второй половине дня. В расчете дозировки цитостатиков используется площадь поверхности тела пациента. Ее

можно оценить по весу и росту пациента. Аукамм Фарма идет еще на один шаг дальше, рассчитывая для определения правильной дозировки составляющие компоненты тела пациента (жир, белок, вода) на основании анализа биосопротивления. Для производства доз препаратов, которые хранятся всего несколько часов, часть сотрудников Аукамм уже в 6 часов утра приезжают в лабораторию. Когда пациент приезжает к врачу, лечение может начаться в тот же момент, как только анализ крови это позволит. Однако врач может также сделать заказ терапии только на следующий день, после получения результатов анализа крови. «В этом случае мы поставляем лекарство в течение часа», – говорит Хофманн. Для производства растворов цитостатиков готовые лекарственные средства в стерильных условиях приводятся в нужную дозировку и лекарственную форму. Многие вещества необходимо предварительно растворить, прежде чем их можно будет инъекционно дозировать по объему в инфузионный пакет. Гигиенический мониторинг и тесты наполнением питательной средой (Media Fills) дают заключение о микробиологическом качестве продуктов.

Требования к стерильности и безопасности при работе с исходными субстанциями очень высоки. «Для нас здесь очень четко существует два различных аспекта. С одной стороны – это защита наших сотрудников, с другой – безопасность для пациента, когда при полном получении эффективного лечения он не подвергается никаким рискам», – поясняет Др. Франк Штинекер, фармацевт и соучредитель Аукамм Фарма ГмБХ, – поэтому мы работаем в полностью закрытой системе».

Чистая зона класса «А» внутри изолятора во время производства не имеет никакого контакта с внешним миром. Все вещи, которые необходимы и с которыми ведется работа внутри изолятора, предварительно обрабатываются в шлюзе 50% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. В то время как в изоляторе ведется работа, в шлюзе уже могут стерилизоваться следующие материалы. Таким образом, в зависимости от загрузки шлюза, может быть достигнуто время цикла в 20 минут. При этом за один раз можно передать в шлюз исходные вещества для 10 пациентов. Готовый продукт заворачивается в стерильный полимерный рукав. При этом продукт укладывается в рукав, который уже заварен с другой стороны. Затем рукав герметизируется за продуктом двумя, расположенными рядом, сварными швами. Нож разрезает рукав между двумя сварными швами таким образом, что и продукт оказывается стерильно упакованным, и предотвращается контаминация изолятора: он остается герметично закрытым. «Мы работаем с токсичными веществами, и поэтому должны не допустить воздействия на персонал», – добавляет Ф.Штинекер.

Для очистки изолятор может открываться спереди – чтобы можно было провести механическую очистку поверхностей. Выбор материалов изолятора позволяет при смене продукта использовать для

### ЗАКРЫТАЯ СИСТЕМА

деконтаминации даже самые сильные чистящие средства. Критические части заменяются. Перед стерилизацией проводится тщательная промывка водой для инъекций (WFI) и дезинфекция стерильным изопропанолом, чтобы удалить остатки чистящего средства. После этого изолятор закрывается и заполняется 50% газообразным H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: сначала шлюз, а затем и весь объем изолятора. Стерилизация изолятора длится около двух с половиной часов. При необходимости также возможна очистка изнутри стерильными салфетками, которые передаются через шлюз. «Особенный интерес представляют два вытяжных фильтра под рабочей поверхностью изолятора», – объясняет далее Штинекер. «Фильтры кассетной системы могут заменяться без контаминации внутреннего пространства изолятора или другого окружающего пространства». Приток воздуха в изолятор и вытяжка осуществляются через фильтры класса H14, которые всегда стерилизуются вместе с изолятором при стерилизации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Изолятор забирает воздух из окружающего чистого помещения класса «D». Обычно он работает в режиме рециркуляции. Только когда проводится цикл стерилизации, и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> должен быть удален из изолятора или шлюза вентилятором, подается свежий воздух. Вытяжной воздух, насыщенный пероксидом водорода, удаляется по специальному трубопроводу на улицу. Воздух для чистого помещения класса «D» пропускается через несколько фильтров H14. Обычно в помещении поддерживается кратность воздухообмена 20 объемов в час. Однако при проведении цикла очистки в изоляторе вентиляционное оборудование должно выдерживать значительно большую нагрузку. «Когда идет промывка изолятора, он потребляет 350 м<sup>3</sup>/ч, шлюз также потребляет 350 м<sup>3</sup>/ч, и все это еще нужно умножить на два, так как у нас два изолятора, т.е. в экстренном случае к нормальному обмену еще добавилось бы 1400 м<sup>3</sup>/ч», – рассказывает Штинекер о мощности установки. «Установка управляется по давлению в помещении.



Изолятор включает в себя шлюз, в котором стерилизуются все производственные материалы, и производственную камеру. Готовый продукт помещается в «бесконечный рукав», который запечатывается парой располагаемых рядом сварных швов и разрезается.

На производстве Аукамм Фарма изолятор класса чистоты «А» установлен в чистом помещении класса «D».



На производстве Аукамм Фарма изолятор класса чистоты «А» установлен в чистом помещении класса «D».



Для проведения очистки изолятор открывается спереди.



Приточный воздух для чистого помещения класса «D» пропускается через несколько фильтров H14.

Когда изолятор забирает воздух, подача воздуха автоматически увеличивается». Если же рассматривать общее время производства, то только около 10% воздуха подается извне, а 90% – оборотный воздух. Подача воздуха в чистое помещение класса «D» обеспечивает турбулентный перемешивающийся поток. Благодаря расположению вытяжной решетки внизу помещения обеспечивается тангенциальное движение воздуха в помещении. Таким образом, непрерывно удаляются частицы, испускаемые персоналом, работающим в помещении. В результате, не смотря на то, что помещение классифицировано только как класс «D», по результатам измерений оно может соответствовать классу «B», даже когда в помещении работает персонал.

### ДО 100 000 РАЗОВЫХ ДОЗ

«Наш принцип работы представляет собой значительный прогресс по сравнению с обыкновенной концепцией чистых помещений», – говорит Ф.Штинекер. Все производство в Висбадене занимает всего около 60 м<sup>2</sup>: чистое помещение – два по 20 м<sup>2</sup>, а также шлюз. «Если бы производство было построено по обычному принципу гигиенических зон, т.е. класс «А» в «В» в «С» в «D», тогда общая площадь производства была бы значительно больше уже только из-за необходимых шлюзов», – утверждает Штинекер. Расходы на энергию для обеспечения каскада давлений и воздухоподготовки на соответствующей площади были бы также значительно выше по сравнению с изолятором, как минимум в три раза. Кроме того, благодаря новой концепции снижаются расходы на мониторинг, так как наблюдению подлежат только изолятор и чистое помещение класса «D». Еще одно большое преимущество – это экономия времени на прохождение через шлюзы. «Если бы работнику было нужно пройти через все шлюзы от класса «D» до «А», на это ушло бы как минимум полчаса. Если пересчитать на целый год, легко получается 250 рабочих ча-

сов, которые работники должны проводить только в шлюзе. Мы этого в значительной степени избегаем» – говорит Штинекер. С момента открытия в 2009 году мы поставили порядка 30 000 – 40 000 разовых доз препаратов. Наше предприятие может производить максимально до 100 000 разовых доз в год. Самую большую долю в нашей продукции составляют растворы цитостатиков. Доля питательных растворов выражается в процентах числом с одним знаком. Кроме того, Аукамм Фарма предлагает наполнение клинических испытательных образцов. В ручном или полуавтоматическом режиме возможно наполнение от одного до 1000 флаконов. Само производство в обозримом будущем не планируется расширять.

Однако «Аукамм Фарма» желает создать новые производства по своей концепции чистых помещений в форме франшизы на новых объектах или у партнеров. Вследствие относительно коротких сроков хранения продукции производство цитостатиков должно осуществляться децентрализованно. В настоящее время уже ведутся переговоры с заинтересованными сторонами. При этом система будет скопирована 1:1 и, помимо этого, «Аукамм Фарма» возьмет на себя полный спектр услуг, таких как квалификация, валидация, разработка цикла и системы СОПов, получение разрешения на производство и т.п. Также, в дальнейшем, компания возьмет на себя обеспечение непрерывного обслуживания новых производственных объектов. Франк Штинекер помимо производства цитостатиков и парентерального питания видит для этой концепции чистых помещений много других возможностей применения. К примеру, возможно производство аутологических препаратов, таких как кожные и хрящевые продукты. Культура может быть стерильно упакована в чистой зоне класса «А», а затем выдерживаться в инкубаторе вне изолятора. После этого продукт может стерилизоваться снаружи с помощью H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и подвергаться дальнейшей переработке в изоляторе.

По материалам немецкого журнала «Pharma produktion», april 2010



## XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–15 апреля 2011 года • Москва



### ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Хронические неинфекционные заболевания человека: профилактика, лечение, мониторинг, стратегии сокращения факторов риска ■ Первичная медико-социальная помощь: пути совершенствования ■ Медицинская этика, деонтология, мораль современного врачебного сообщества ■ Стратегия и тактика лечения основных заболеваний человека с позиций доказательной медицины ■ Инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям ■ Новые технологии диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Актуальные вопросы неврологии и психиатрии ■ Эндокринологические заболевания в акушерско-гинекологической практике ■ Безопасность применения лекарственных средств ■ Информационные технологии в медицине

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

### ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология (артериальная гипертония)	■ Ревматология	■ Неонатология
■ Гастроэнтерология	■ Эндокринология (сахарный диабет)	■ Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
■ Пульмонология	■ Онкология	■ Педиатрия (кардиология)
■ Неврология	■ Гематология (клиническая гемостазиология)	

### КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология	■ Стоматология
■ Внутренние болезни	■ Клиническая фармакология
■ Гастроэнтерология	

### КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Лечение основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XII выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 10	30. 12. 10
Тезисы	01. 09. 10	15. 12. 10
Конкурсные работы	01. 09. 10	18. 01. 11
Регистрационные карты	01. 09. 10	05. 04. 11
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 10	11. 03. 11

### КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)  
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)  
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)  
reg@medlife.ru (регистрационные карты)  
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)  
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>  
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»