

А.А. АЗЕМБАЕВ, А.А. ИЗОТОВ, А.Е. КУСНИЕВА
АО «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ»

СИСТЕМА ВОЗДУХОПОДГОТОВКИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПОМЕЩЕНИЯ ПО СТАНДАРТАМ GMP

Главной задачей оптимального планирования производственного помещения является создание надлежащих условий для производства качественных лекарственных продуктов.

Ключевые слова: Проектирование, модульная конструкция, воздушные фильтры, воздухоподготовка.

Проектирование производственного помещения возможно только после принятия решения руководством предприятия, т.к. это сопряжено огромными финансовыми и материальными расходами, множеством согласований как по вопросам присоединения к существующим коммуникациям, так и по созданию новых, дополнительными расходами на электро и теплоснабжение, специальной водоподготовкой, особыми, автономными воздухоподготовительными системами и т.д.

Технологии постоянно развиваются, совершенствуются, поэтому в настоящее время значительное распространение получили различные модульные и блочные конструкции. Такая конструкция производственного помещения позволяет создать оригинальную конструкцию производственного помещения без необходимости перестройки всего здания заново. Потребность особенно в чистых зонах в рамках действующего производства со временем может увеличиться, либо дальнейшее расширение производства потребует размещения комплекса в более обширном здании. В таких случаях модульность производственных помещений очень важна.

Модульная конструкция позволяет с легкостью увеличить размер производственного помещения по мере изменения требований производства. При этом нет необходимости отбрасывать предыдущие капитальные вложения в оригинальную конструкцию. Работа производственного помещения во многом зависит от качества сборки. Для создания больших чистых помещений и критических зон нужны специалисты сведущие в чистых помещениях. Причем как на стадии проектирования, на стадии производства модулей и блоков для чистых помещений, так и при создании самого чистого помещения.

В АО «Научный Центр противомикробных препаратов», при выборе производителя чистых помещений, специалисты посетили Международные выставки в городах Алматы и Астана, а также по Интернету связались с потенциальными поставщиками. Было собрано достаточно информации о компаниях специализирующихся в области проектирования и установок «чистых помещений». После предварительных переговоров, наш центр посетили представители производителей «чистых помещений» из России, Польши, Германии, Китая и еще нескольких стран. Был объявлен конкурс между ними на предмет поставки и установки чистого помещения.

Поставку и установку произвела именно та организация, которая полностью соответствовала всем требованиям нашего предприятия и требованиям стандартов GMP, - по качеству материала из которого состоит помещение, ценам, срокам исполнения, по гарантийным обязательствам, обучению персонала работе в этих помещениях, по обслуживанию инфраструктуры.

Организацию производственных рабочих потоков, их объёмы необходимо продумать до начала запуска проекта. Субстанция и вспомогательные материалы, как и готовое изделие должны поступать с одного конца чистого помещения и выходить с другого, по пути

проходя все необходимые технологические циклы от получения сырья и до складирования упаковок готовой продукции.

На стадии планирования необходимо присутствие эксперта по производственным помещениям (инженера технолога), который может однозначно определить класс чистоты производственных зон, объёмы электро и водоснабжения, исходя из технологии производственного цикла. Этот специалист не только может проконсультировать по вопросам вентиляции, необходимым проверкам, которые следует провести, а также разработает первую часть проектной документации для чистого помещения, так называемое АПЗ (архитектурно- планировочное задание). Это позволяет минимизировать время для создания всего комплекта проектно- сметной документации. То есть детально «привязать» к существующим коммуникациям все вновь возводимые блоки и модули чистого помещения.

Одним из требований при установке чистого производственного помещения, в первую очередь, согласно требованиям стандартов GMP являются использование фильтров. Класс чистоты производственного помещения определяется в первую очередь чистотой воздуха.

HEPA - фильтры являются разновидностью высокоэффективных воздушных фильтров. Они используются непосредственно в установках обработки воздуха, а также в конечных точках подачи воздуха в помещение в качестве конечной ступени очистки. Такие фильтры предназначены для помещений, имеющих класс чистоты 100–100 000. HEPA (англ. High Efficiency Particulate Air или High Efficiency Particulate Absorbing — высокоэффективное удержание частиц) — вид воздушных фильтров тонкой очистки.

ULPA-фильтры (также известны под названием ULTRA-HEPA). Это очень эффективные специальные воздушные фильтры. Эффективность этих фильтров для частиц размером 0,3 мкм лежит в пределах от 99,999 до 99,99995 %. Такие фильтры предназначены для помещений, имеющих класс чистоты 1–100. Поступающий воздух фильтруется с помощью финишных HEPA-ULPA -фильтров с эффективностью фильтрации от 99,99% по частицам 0,3 - 0,5 мкм либо с помощью ULPA- фильтров, обеспечивающих эффективность фильтрации 99,999% по частицам 0,12 мкм.

В чистых производственных помещениях с турбулентным потоком воздуха кондиционированный воздух подается через HEPA-фильтры, расположенные непосредственно в подвесном потолке. Отверстия возврата воздуха находятся на уровне пола. Этот метод очистки предназначен для помещений с классом чистоты 10 000–100 000

В помещениях, в которых необходима высокая степень стерильности, используется трехступенчатая фильтрация:

- Фильтр первой ступени. Предназначен для содержания в чистоте установки обработки воздуха, располагается во входной секции этой установки. (Класс F4-F5).
- Фильтр второй ступени. Применяется в качестве конечного элемента для содержания в чистоте воздуховода. (Класс F7-F9).

• Фильтр третьей ступени. Ставится на входе в чистое помещение для обеспечения гигиенических условий. (Класс Н13-Н14).

Для классификации чистых помещений применяются различные стандарты. В настоящее время в Германии используется

стандарт VDI 2083, во Франции — US 209 в AFNOR 44001, в Англии — BS 5295, в России —ГОСТ ИСО 14644.

Ниже в схемах 1.и 2. показаны как должны проходить потоки воздуха при вертикальном и горизонтальном характере подачи воздуха.

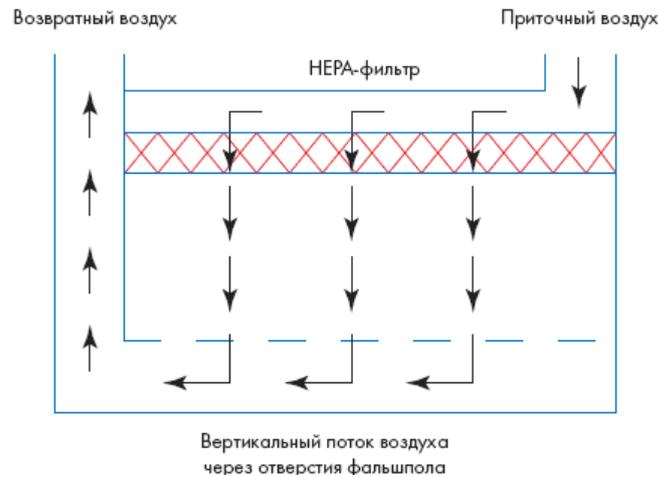


Схема 1 - Вертикальный поток воздуха

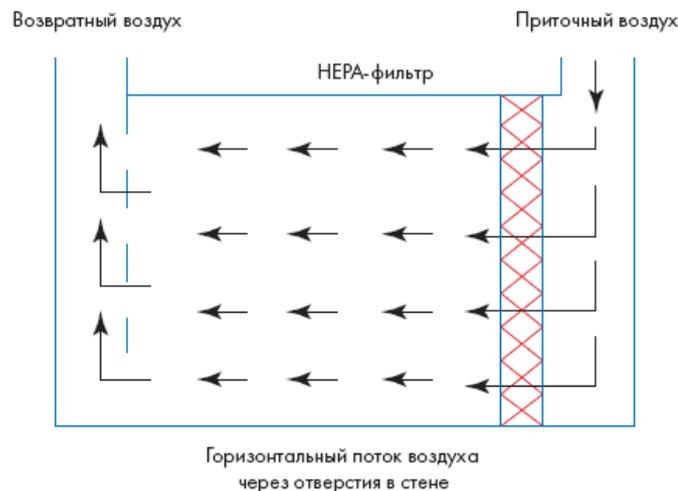


Схема 2 - Горизонтальный поток воздуха

Воздухораспределители ламинарного потока воздуха должны обеспечивать однонаправленное движение воздуха в рабочей зоне (скорость воздуха 0,15м/с) и включать в себя единую статическую воздушную камеру из нержавеющей стали.

Система дверей воздушного шлюза должна обеспечивать невозможность одновременного открывания в обе стороны одновременно. Для предотвращения открывания более чем одной двери одновременно следует предусмотреть систему блокировки или оповещения (визуальную и/или звуковую).

Система вентиляции должна поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим зонам более низкого класса и соответствующий поток воздуха при всех условиях функционирования, а также эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Соседние помещения различных классов должны иметь перепад давления 10 - 15 Па (рекомендуемый диапазон). Особое внимание следует уделять защите зон с большей степенью риска, т.е. непосредственному окружению открытого продукта или компонентов, контактирующих с продуктом. Очень важным является система аварийного оповещения об отказе системы подготовки воздуха, иметь установленные датчики перепада давления между зонами там, где это имеет важное значение. Значения перепада

давления необходимо регулярно записывать или документировать иным способом.

Чистое производственное помещение – это инновационное техническое помещение, в котором концентрация частиц загрязняющих веществ поддерживается в определенных пределах в соответствии с требованиями стандартов производства различных продуктов, контролируются и другие параметры, такие как, температура, влажность и давление.

В основе архитектурно - строительных решений при создании чистого помещения лежит принцип построения «комната в комнате». В правилах GMP ЕС, состояния чистых помещений, так называемые «чистые зоны для производства стерильной продукции» классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды в функционирующем и в оснащённом состояниях:

Построенное (as built) - Помещение полностью смонтировано. Инженерные системы подключены. Оборудование, материалы и персонал - отсутствуют.

Оснащённое (at rest) - это условие (как показано на фото 1), при котором в построенном помещении производственное оборудование укомплектовано и полностью готово к работе, но персонал отсутствует.



Фото 1 - Оснащенное состояние чистого помещения класса С

Функционирующее (operational) - Это условие (как показано на фото 2), при котором система чистого помещения и оборудование функционирует в установленном режиме с

определенным числом работающего персонала, который выполняет определенные рабочие функции.



Фото 2 - Функционирующее состояние чистого помещения класса С

В АО «Научный центр противоиных препаратов» в чистой комнате класса «С», оборудование специально смонтировано таким образом, чтобы оно полностью выполняло требование производства, и его обслуживало как можно меньше персонала, который только контролирует ход синтеза и своим присутствием, лишним движением не оказывает отрицательного действия на микробиологический климат помещения.

Микробное загрязнение сырья и исходных материалов должно быть минимальным. Спецификации на них должны включать в себя требования к микробиологической чистоте, если необходимость этого была установлена в процессе контроля.

Вентиляционное оборудование обеспечивает заданный проектным решением коэффициент воздухообмена в помещении, надлежащий класс чистоты воздуха, его влажность и температуру. При эксплуатации чистых помещений необходим периодический контроль качества воздуха. Это достигается либо с помощью внешних приборов контроля, либо с помощью системы мониторинга микроклимата встроенной в систему управления, с устройствами визуального контроля вне зоны чистых помещений.

В течение последних 12 лет успешно применялись надежные и очень экономичные вентиляционные системы Whisper-*Air* и Cotras Space производства компании M&I Heat Transfer Products (Миссисага, ОН, www.miair.com). Эти системы работают бесшу-

мно и потребляют на 20% меньше энергии по сравнению с обычными центробежными вентиляторными системами.

Система воздухоподготовки - это автоматическое поддержание параметров воздуха в помещениях. В системах кондиционирования эта задача решается по принципу общеобменной вентиляции с регулированием количества и параметров приточного воздуха в соответствии с режимом его изменения в помещениях.

Поддержание избыточного давления в производственных помещениях необходимо для защиты помещения от загрязнения со стороны прилегающих зон, защиты движущегося потока от нежелательных загрязнений, предотвращения перекрестного загрязнения между зонами, поддержания требуемых значений температуры и влажности реализую каскадный перепад давления между различными зонами производства.

Зональный термостат обычно контролирует проектную температуру в каждой зоне производственного помещения.

Таким образом, выбор перепада температур в помещении также представляет собой оптимизационную задачу, решаемую с обязательным учетом необходимости удовлетворения требований к температуре и влажностному содержанию охлаждаемого воздуха.

Магнитный поток обусловлен суммой электромагнитного излучения оборудования размещенного в чистой комнате и фоновым космическим излучением. Интенсивность магнитного

потока подобна скорости движения, а его направление - направлению движения потока. Магнитный поток можно представить как совокупность всех линий поля, проходящих через поверхность.

Аккумулятивный электростатический заряд является источником риска и вызывает проблемы во многих областях промышленности. Он может вызвать воспламенение горючих газов и даже привести к электрошоку у людей. Источником электростатических разрядов могут служить заряженные материалы, тела или любые металлические и неметаллические предметы, находящиеся в руках, элементы одежды и т.п. Новая концепция контроля рисков предполагает, что если существует риск накопления электростатического заряда на материале, то только его низкое поверхностное сопротивление может предотвратить возможные проблемы, связанные с вероятным разрядом.

Для устранения рисков связанных со статическим электричеством обычно используется система заземления всего оборудования и использование одежды с проводящим материалом внутри ткани.

Канализационная система устанавливается в так называемой обслуживающей зоне чистого помещения. В душевой,

стерилизационно-моечном отделении устанавливают трапы. Канализационная система чистых помещений не должна напрямую соединяться с городской канализацией. Все трубы изготавливают из нержавеющей стали с водяным затвором. В обычном режиме сточные воды свободно стекают в обычную канализацию.

Одним из уязвимых мест является электроснабжение. Учитывая сильную зависимость объекта от качества электроснабжения, следует оговорить с поставщиком электроэнергии предоставляемые мощности и возможность переключения на другие электрические сети при аварийном или профилактическом отключении электроэнергии.

Выводы:

1. Оптимальные планировочные решения в совокупности с другими проектными решениями позволяют снизить уровень риска качества и должны способствовать достижению главной цели - обеспечению требуемого качества лекарственных продуктов.

2. Национальные и международные стандарты по чистым производственным помещениям определяют класс чистоты помещения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 ISO 14644-1:1999 "Cleanroom and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness".
- 2 VDI 2083 Part 5.1 (Sep. 2007) "Cleanroom technology - Cleanroom operation" (VDI-Society Civil Engineering & Building Services).
- 3 ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию.
- 4 МУ 64-02-005-2002 Классификация и организация помещений для производства нестерильных лекарственных средств. Методические указания. М., 2002г.
- 5 ГОСТ ИСО 14644-1-2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха».
- 6 ГОСТ 10581-91 МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ.
- 7 Азембаев А.А. «Организация «чистого помещения» в производстве лекарственных средств согласно требованиям стандарта GMP» г. Алматы 2013г.
- 8 Мирослава Закотей. Технология чистых помещений в фармацевтическом производстве. //Провизор. – 2004. - №. 5.

А.А. ӨЗІМБАЕВ, А.А. ИЗОТОВ, А.Е. ҚҰСНИЕВА

АҚ «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы»

GMP СТАНДАРТТАРЫ БОЙЫНША ӨНДІРІСТІК БӨЛМЕДЕГІ АУА ДАЯРЛАУ ЖҮЙЕСІ

Түйін: Өндірістік бөлмені оңтайлы жоспарлаудың басты міндеті - сапалы дәрілік өнімдерді өндіруге тиімді жағдай жасау.

Түйінді сөздер: Жобалау, модульдік құрастыру, ауа тазартқыш сүзгілер, ауаны даярлау

A.A. AZEMBAYEV, A.A. IZOTOV, A.E. KUSNIYEVA

JSC "Scientific Centre for Anti-infectious Drugs"

AIR HANDLING SYSTEM PRODUCTION FACILITY ACCORDING TO GMP STANDARDS

Resume: The main objective of the optimal planning of the production facilities is the creation of appropriate conditions for the production of high-quality medical products.

Keywords: Design, modular construction, air filters, air handling.