

УДК 621.3.049.77

А.А. АЗЕМБАЕВ, А.Р. ТУЛЕГЕНОВА, КУРМАНАЛИЕВА А.Р.  
РГП «Научный центр противоинфекционных препаратов»

## СОЗДАНИЕ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ ОПЫТНОГО ПРОИЗВОДСТВА НАУЧНОГО ЦЕНТРА

**Резюме:** чистые помещения обеспечивают стерильность и качество в производстве инъекционных лекарств.

**Ключевые слова:** стандарты GMP; классы чистоты; перепады давления; воздухоподготовка; фильтры HEPA; воздушный шлюз; контаминация

Чистые помещения — одно из важнейших научных достижений человечества — это инновационное техническое помещение, в котором концентрация частиц загрязняющих веществ поддерживается в определенных пределах в соответствии с требованиями стандартов производства различных продуктов. Это помещение, в котором контролируется счетная концентрация аэрозольных частиц, построенное и используемое так, чтобы свести к минимуму поступление, генерацию и накопление частиц внутри помещения, и позволяющее, при этом, контролировать другие параметры, такие как температура, влажность и давление.

Впервые о необходимости создания чистых помещений задумались хирурги в XIX веке. В 1860-е годы Лорд Листер добился значительного снижения инфекционных осложнений в своей операционной в Королевской больнице г. Глазго благодаря применению антисептического раствора (карболовой кислоты), убивающего бактерии. Этим раствором он обрабатывал инструменты, руки хирурга и хирургический разрез, и пытался предотвратить аэрозольное распространение инфекции путем распыления этого раствора в воздухе.

Разработка первых чистых помещений для промышленного производства началась во время второй мировой войны, и это, в основном, было обусловлено попытками повышения качества и надежности узлов и деталей различных видов вооружения, танков и самолетов.

Открытие процессов ядерного расщепления, а также исследования в области разработки биологического и химического оружия, проводимые в период Второй мировой войны с 1939 по 1945 гг., стимулировали производство высокоэффективных воздушных фильтров HEPA (High Efficiency Particulate Air), необходимых для очистки воздуха от опасных микробиологических или радиоактивных аэрозольных загрязнений.

Чистые помещения с большими объемами хорошо очищенного воздуха, подаваемого через потолочные воздухораспределители, начали строить в период с 1955 г. до начала 1960-х годов. Кондиционированный воздух фильтровался «абсолютными» фильтрами, способными задерживать 99,95% частиц размером 0,3 мкм; в помещении поддерживалось избыточное давление.

Правила GMP ЕС носят рекомендательный характер и не содержат технических требований к чистым помещениям. Не существует единого руководящего документа по проектированию и эксплуатации фармацевтической чистой зоны. Однако отраслевой стандарт «Надлежащая производственная практика» (GMP, Good Manufacturing

Practice), версии которого приняты во всех странах мира - GMP FDA, GMP EC, GMP Всемирной организации здравоохранения и др., использует методологию чистых помещений, изложенную в серии международных стандартов ИСО 14644. Принципы GMP и стандарты ИСО 14644 лежат в основе подготовки четкой и функциональной спецификации на все этапы производства фармацевтической продукции, отвечающей требованиям контролирующих органов.

Международные эксперты внесли значительные изменения в стандарты серии ИСО 14644, связанные с чистотой воздуха по аэрозольным частицам.

Новая FDIS-версия ИСО 14644-1 определяет 9 классов чистоты, в каждом из которых задана максимально допустимая концентрация в зависимости от размера частиц для каждого класса

В области технологии чистых помещений международная стандартизация ведется двумя органами:

- на европейском уровне — **CEN**;
- на общемировом уровне — **ISO**.

ISO (Международная организация по стандартизации) и CEN (Европейский комитет по стандартизации) — основные координаторы международной технической стандартизации

Согласно соглашения, вступившего в силу в 1991 году, существуют процедуры взаимного признания стандартов, разработанных в любой из этих двух организаций.

GMP ВОЗ «чистые» зоны для производства стерильной продукции классифицирует в соответствии с требуемыми характеристиками воздуха на классы чистоты А, В, С и Д

**Класс А.** Локальные зоны для технологических операций требующих самого минимального риска контаминации, например зоны наполнения, укупорки, вскрытия ампул и флаконов в открытом состоянии, проводится смешивания в асептических условиях.

**Класс В.** Окружающая среда для зоны А в случае приготовления и наполнения в асептических условиях.

**Классы С и D.** чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

Чистое помещение, в Научном центре Противоинфекционных препаратов смонтировано по требованиям международных стандартов.

На входе в чистое помещение имеется воздушный шлюз, обеспечивающий доступ в помещение согласно действующим правилам.

Воздушный шлюз является небольшой камерой с двумя дверьми, в которую через два HEPA-фильтра подается кондиционированный воздух.



Рисунок 1 – Шлюзовая камера

На рисунке 1 показана шлюзовая камера, через которую проходит персонал в «чистую» зону. Двери воздушного шлюза не отрываются в разные стороны одновременно, так как предусмотрена система блокировки, которая предотвращает проникновение микроорганизмов и загрязняющих частиц из одного помещения в другое.

Оборудования чистого помещения и все системы (в том числе установки обработки воздуха, воздуховоды, канальное оборудование) имеют возможность чистки, замены и сервисного обслуживания.

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

- Фильтр первой ступени. Для содержания в чистоте установки обработки воздуха, располагается во входной секции 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 H13-H14).

В помещениях с отрицательным перепадом давления воздух откачивается через обратный HEPA-фильтр,

создавая отрицательное давление внутри (что предотвращает выход загрязнений из помещения), в то время как через вентиляционные и другие проемы поступает воздух снаружи. Давление воздуха, поступающего в помещение, предотвращает выход из него загрязнений.

Гигиеническая установка обработки воздуха с одной стороны предотвращает проникновение микроорганизмов и загрязняющих частиц в помещение, с другой стороны, исключает образование и накопление посторонних веществ.

Система вентиляции поддерживает 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. Помещения различных классов имеют перепад давления 10 - 15 Па (рекомендуемый диапазон).

Согласно таблице 1, чистые помещения и чистые зоны подразделяются в зависимости от максимально допустимой счетной концентрации аэрозольных частиц в единице объема воздуха, размером от 0,1 до 5,0 мкм.

Таблица 1 - Максимально допустимое число частиц в 1 м<sup>3</sup> воздуха

Зона	в оснащенном состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

Допустимое число частиц в 1 м<sup>3</sup> воздуха чистого помещения в оснащенном состоянии должно достигаться после короткого периода санитарной уборки в течение 15-20 минут (норма GMP EC) после завершения технологических операций при отсутствии персонала.

Все ингредиенты, входящие в состав стерильных лекарственных средств регулярно подвергаются проверке на стерильность или микробную

контаминацию. Допустимое количество микроорганизмов указываются в стандартах предприятия на каждый вид сырья.

Воздух в помещениях - потенциальный источник загрязнения лекарств, поэтому уровень его чистоты является одним из главных вопросов технологической гигиены и определяет класс чистоты помещения.

Еще одним из основных источников загрязнения является сам персонал. Поэтому в чистых помещениях во время работы должно находиться минимальное количество рабочих, предусмотренное соответствующими инструкциями. Как известно, среднее количество микроорганизмов, выделяемых человеком за 1 мин. достигает 1500-3000. Защита лекарств от загрязнений, источником которых служит человек, является одной из основных проблем и решается благодаря личной гигиене сотрудников и использованию технологической одежды.

В Научном центре чистое помещение опытного производства расположено в изолированной части производства. Конструкторское решение принято с учетом коммуникационных путей, чистоты подаваемого воздуха по специальной воздухоподготовительной системе.

Удобство чистого помещения в опытном производстве Научного центра также заключается в том, что по ходу производства можно выяснять любые детали процессов по внутреннему телефону, не покидая чистое помещение. Телефон встроен в стену, легким нажатием кнопок набирается нужный номер не только внутреннего АТС, но и любой городской телефон. Через микрофон телефона можно говорить, находясь в любой точке внутри помещения. Однако использование телефона считается исключением, так как все действия на производственном рабочем месте строго регламентированы по Стандартным Операционным Процедурам (СОП). Все действия сотрудников в чистом помещении может наблюдать и контролировать руководитель через специальное окно в стене и только в крайнем случае использовать внутренний телефон.



Рисунок 2 – Смотровое наружное окно и шлюз для передачи материалов в чистое помещение

Как видно на рисунке 2, большое окно расположенное рядом со шлюзом для передачи вспомогательного материала из помещения классов разной чистоты позволяет наблюдать за работой персонала, а также проследить передвижение вспомогательного материала из одного класса чистоты в другой.

Шлюз для передачи материалов имеет систему «ниппель»: при открытии дверца одной стороны, автоматический блокируется дверца с другой стороны. При закрытии дверца снаружи, проводится обработка ультрафиолетом поставляемого материала в самом шлюзе. Кроме того, большую роль играет и перепад давления между помещениями разных классов чистоты. Таким образом, материал поступающий с помещения одного класса в другой, проходит обработку на бак чистоту.

Одним из уязвимых мест является электроснабжение. Уже на этапе проектирования планируются типы, виды, количество и

месторасположение электрооборудования. Кроме того, обязательно нужен автономный аварийный источник питания, обеспечивающий подачу 100% установленной мощности.

Вентиляционное оборудование обеспечивает заданный проектным решением коэффициент воздухообмена в помещении, надлежащий класс чистоты воздуха, его влажность и температуру.

При создании проектного решения для чистых помещений обычно применяется система рециркуляции воздуха с постоянным забором свежего воздуха в объемах от 15% до 50% с целью экономии ресурса фильтрующих элементов и сокращения теплотерь, как при нагревании внешнего воздуха, так и при охлаждении. Конструкция рециркуляционной системы использует обычно пространство двойного потолка (рисунок 3) - пространство между потолками или двойной стены - пространство между стенами либо комбинацию таковых.



Рисунок 3 – Вентиляционная камера в пространстве «двойного потолка»