

Технічні науки

УДК 663.1

Поводзинський Вадим Миколайович

кандидат технічних наук, доцент кафедри біотехніки та інженерії

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Поводзинский Вадим Николаевич

кандидат технических наук, доцент кафедры биотехники и инженерии

Национальный технический университет Украины

«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»

Povodzinskiy Vadim

PhD, Docent

National Technical University of Ukraine

"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

**ПРИНЦИПИ ПРОЕКТУВАННЯ СИСТЕМ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЧИСТИХ
ПРИМІЩЕНЬ У ВИРОБНИЦТВІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.**

ЗАКОНОДАВЧА БАЗА

**ПРИНЦИПИ ПРОЕКТИРОВАНИЯ СИСТЕМ ВЕНТИЛЯЦИИ
ЧИСТИХ ПОМЕЩЕНИЙ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ. ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ БАЗА**

**PRINCIPLES OF DESIGN OF VENTILATION SYSTEMS CLEAN
ROOMS IN THE MANUFACTURING OF MEDICINAL PRODUCTS.**

LEGISLATIVE BASE

Анотація. Представлені основні вимоги до чистих приміщень для забезпечення якості лікарських засобів.

Ключові слова: лікарський засіб, проектування, чисте приміщення.

Аннотация. *Представлены основные требования к чистых помещений для обеспечения качества лекарственных средств.*

Ключевые слова: *лекарственное средство, проектирование, чистое помещение.*

Summary. *Basic requirements for clean rooms for quality assurance of medicines are presented.*

Key words: *drug, design, clean rooms.*

Вступ. Створення нового виробництва, проведення капітального ремонту, проведення реконструкції або технічного переоснащення залежить від коректності формулювання вихідної документації у вигляді технічного завдання (ТЗ) для реалізації проектних дій.

В ТЗ визначаються ті особливості виробництва, що мають характер критичних параметрів процесу (КПП) і до них до них відносяться ті параметри, зміна яких може вплинути на критичний показник якості (КПЯ) – фізико-хімічні та біологічні характеристики, що обумовлюють якість лікарський засіб (ЛЗ). КПЯ є об’єктом моніторингу та контролю, щоб забезпечити необхідну якість ЛЗ у відповідності до аналітичної нормативної документації (АНД) або методів контролю якості (МКЯ).

В ТЗ для проектування фармацевтичних виробництв та виробничих ділянок де задіяні процеси експлуатації біологічних агентів (особливо патогенних) потрібне врахування специфіки виробничих приміщень, обладнання, та умов зовнішнього оточення. Тому серед КПЯ особливе місце займають показники контамінації повітря у виробничих зонах/приміщеннях.

Також в ТЗ враховується те, що основними суб’єктами уваги є готова продукція – ЛЗ та фактори впливу на виробничий персонал та навколишнє природне середовище.

Аналіз нормативного забезпечення та постановка задачі.

Проектні дії реалізуються у відповідності з чинними нормативними документами – нормативно-технічною документацією (НТД), до яких можна віднести стандарти Міжнародної організації по стандартизації (International Standardization Organization - ISO); міждержавні стандарти ГОСТ ISO та правила Належної виробничої практики (GMP).

Серед чинних НТД для проектування чистих приміщень обов'язковими до виконання є:

- ДСТУ ISO 14644-1:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ISO 14644-1:1999, IDT);
- ДСТУ ISO 14644-2:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 2. Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності ДСТУ ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000, IDT);
- ДСТУ ISO 14644-3:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 3. Метрологія та методи випробовування ДСТУ ISO 14644-1 (ISO 14644-3:2000, IDT);
- ДСТУ ISO 14644-4:2012 Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 4. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію (ISO 14644-4:2001, IDT);
- ДБН В.2.5-67:2013 Опалення, вентиляція та кондиціонування;
- ДСТУ 4319:2004 Повітряні фільтри до загальної вентиляції. Визначання характеристик фільтрування;
- ДСТУ Б А.3.2-12:2009 Системи вентиляційні. Загальні вимоги.

Дані НТД використовують для проектування виробництв з специфічними вимогами до чистоти виробничих ділянок, які можна визначити як ділянки технологій чистого виробництва. При цьому поняття чистоти виробництва також спрямоване на забезпечення біобезпеки

технологічних процесів. Даний напрям найбільш актуальний для напрацювання харчової продукції, в радіоелектронній промисловості, точному/прецизійному машинобудуванні, в технологіях виробництва виробів медичного призначення тощо.

Невід'ємною частиною чистих технологій є впровадження в технологічний процес експлуатації чистих приміщень (ЧП). В даному випадку до ЧП відносять виробничі приміщення/зони де контролюється концентрація завислих у повітрі часток, побудоване і використовується так, щоб звести до мінімуму надходження, виділення і утримання часток всередині приміщення/зони Класифікація чистих приміщень відповідно до міждержавного стандарту ГОСТ ИСО 14644-1-2002 розглядає частинки з абсолютними граничними розмірами від 0,1 до 5,0 мкм. Табл. 1.

Виробництво ЛЗ відрізняється від раніше згаданих технологій цілою низкою специфічних особливостей, які в загальному вигляді можна визначити тезою – основною метою виробництва ЛЗ є забезпечення якості, ефективності та безпечності готової продукції.

Для вибору коректних проектних рішень для реалізації означеної тези потрібно відмітити, що виробничі процеси в технології ЛЗ можна умовно розділити на дві групи в залежності від рівня асептичності готового продукту, що і визначає тип рішення:

- виробництво стерильних ЛЗ в умовах високої відповідальності до захисту від контамінантів;
- виробництво нестерильних ЛЗ в умовах обмеженого доступу контамінації.

Класифікація чистих приміщень по ДСТУ ISO 14644-1:2009.

Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища

Клас чистоти	Гранично припустиме число часток у 1 м ³ повітря з розмірами, рівними або перевищують, мкм					
	0,1	0,2	0,3	0,5	1	5
1 ISO	10	2				
2 ISO	100	24	10	4		
3 ISO	1 000	237	102	35	8	
4 ISO	10 000	2 370	1 020	352	83	
5 ISO	1000 00	23 700	10 200	3 520	832	29
6 ISO	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	329
7 ISO				352 000	83 200	2 930
8 ISO				3 252 000	832 000	29 300
9 ISO				35 200 000	8 320 000	293 000

При даному формулюванні задачі під контамінацією розуміють можливість проникнення таких речовин/контамінантів:

- частки, як правило контамінанти небіологічного походження, що в АНД/МКЯ контролюється як «механічні включення»;
- життєздатні біологічні контамінанти у вигляді мікроорганізмів (бактерії, гриби, вірусні частки тощо) в АНД/МКЯ контролюється як «стерильність»;
- біологічні частки – у вигляді клітинних фрагментів, мікробних метаболітів тощо, що в АНД/МКЯ контролюється як «пірогенність та токсичність».

Враховуючи специфіку ЛЗ для проектування, експлуатації та контролю виробництв в Україні був створений і діє НТД - "СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика", де у Додатку 1 (обов'язковий) «Виробництво стерильних лікарських засобів» визначені показники якості повітря у класифікованих приміщеннях/зонах Табл 2.

Таблиця 2

Максимально допустима кількість часток у повітрі для кожного класу чистих приміщень/зон за СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³ повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	не нормується	не нормується

Особливе місце серед контрольованих показників займає контроль мікробного забруднення Табл. 3. Цей показник серед моніторингових/спостережних показників виконує допоміжну функцію зважаючи на тривалість виявлення/контролю колонієутворюючих одиниць (КУО).

Таблиця 3

Рекомендовані межі при мікробіологічному контролі чистих зон під час експлуатації за СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016

Рекомендовані межі мікробіологічної контамінації (а)				
Клас	Проба повітря, КУО/м ³	Седиментація на пластину (d = 90 мм), КУО/4 год (b)	Контактна пластина (d = 55 мм), КУО/пластина	Відбиток 5 пальців у рукавичці, КУО/рукавичка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примітка: (а) Наведено середні значення. (b) Окремі пластини для седиментації можуть експонуватися менше 4 годин.

Література

1. Вильям Уайт. Технология чистых помещений. Основы проектирования, испытаний и эксплуатации. М.: Издательство «Клинрум», 2002. 304 с.
2. Проектирование чистых помещений. Под ред. В. Уайта. Пер. с англ. М.: изд. "Клинрум", 2004. 360 с.
3. А.І Українець, О.Т. Богорош, Поводзинський В.М. Проектування типового і спеціального устаткування мікробіологічної, фармацевтичної та харчової промисловості. Навчальний посібник. К.: НУХТ, 2007. 148 с.