ISSN 0869-5318

АСИНКОМ

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 2/2015

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

Открытие выставки Interphex, Javits Center,
Нью-Йорк, 19 апреля 2015 г.

TECHNOLOGY OF CLEANLINESS
The magazine of the Association of Engineers
for Microcontamination Control
(ASENMCO)

Производство оборудования для систем вентиляции и кондиционирования

Продукция завода «Арктос» для «чистых помещений»

Фильтр Бактерицидной Обработки

Модуль Контроля Ламп

для **ФБО** позволяет:

1. Контролировать работоспособность ламп без необходимости вскрытия **ФБО**
2. Отслеживать рабочий ресурс ламп
3. Информировать об аварийных ситуациях
4. Передавать на компьютер информацию о работе **ФБО**

МКЛ

Клапан Воздушный Герметичный КВГ

Варианты монтажа ВБ

Боковой

Торцевой

Угловой

Уменьшенная высота

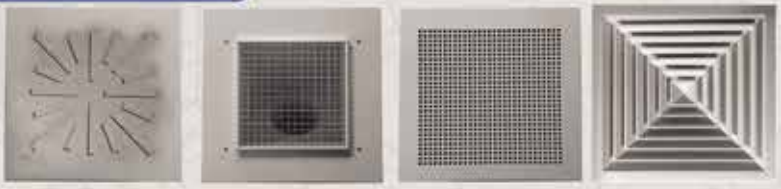
Прямоугольный патрубок

Круглый патрубок

ВБ

Воздухораздающие Блоки

Варианты панелей ВБ



Официальный дистрибьютер ЗАО «Арктика»
Тел.:(495) 981 15 15, (812) 441 35 30, www.arktika.ru, www.arktos.ru, www.arktoscomfort.ru

№ 68 с начала издания
в 1992 г.

Рег. № 1434 от 19.12.91
в Министерстве печати
и массовой информации РФ

Главный редактор
А.Е. Федотов

Редакционная коллегия
С.М. Дмитриева
Т.Л. Ломая
Н.И. Окунский
О.В. Проволович
С.Е. Строгов
Е.В. Черняков

Ответственный за выпуск
К.С. Исакова

Адрес АСИНКОМ
127299 Россия,
г. Москва,
ул. Клары Цеткин, 4

Тел./факс: (495) 777-72-31,
(495) 787-03-12

E-mail: mail@asincom.info

www.asincom.info
www.asincom-group.ru

Предпечатная подготовка
и полиграфическое
сопровождение
ООО «Красногорская
типография»

© Общероссийская
общественная организация
«Ассоциация инженеров
по контролю микрозагрязнений» (АСИНКОМ)

Технология чистоты

№ 2/2015

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ИНФОРМАЦИЯ
Предприятия, находящиеся
на информационном обслуживании
в АСИНКОМ 2

INFORMATION
Companies
on information
services.....2

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СОБЫТИЯ
Выставка фармацевтических
технологий INTERPHEX 2015.....3

INTERNATIONAL EVENTS
International Pharmaceutical Expo –
INTERPHEX 2015 3

А. Е. Федотов
Анализ рисков: мифы, недоразумения
и здравый смысл.....6

A. E. Fedotov
Risk Analysis: myths, confusions
and real sense 6

СТАНДАРТИЗАЦИЯ
Разработка стандарта ИСО
по энергоэффективности
чистых помещений..... 13

ГОСТ Р ЕН 779–2014 «Фильтры
очистки воздуха общего назначения.
Определение технических
характеристик» 15

STANDARDS
Developing of ISO standard
on energy efficiency
of cleanrooms 13

GOST R EN 779–2014
«Particulate air filters for general venti-
lation. Determination of the filtration
performance» 15

ИЗОЛИРУЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ
Д. Торогуд
История изоляторов и закрытых
технологий. Часть 3. Изоляторы
жестких конструкций, включая
системы ***RABS***.....23

ISOLATING TECHNOLOGY
D. Thorogood
A history of isolator
and containment technology.
Part 3: Non-flexible film
isolators including ***RABS***.....23

ОБУЧЕНИЕ
Учебный семинар АСИНКОМ
– по правилам GMP и технике чистых
помещений 22–24 сентября 2015 г. .29
– по технике чистых помещений
23–24 сентября 2015 г. 31

TRAINING
Training seminar
– on GMP and Cleanrooms
on 22–24 September 2015 29
– on Cleanrooms
on 23–24 September 2015 31

Журнал «Технология чистоты» публикует статьи, обзоры, информацию о технике чистых помещений в различных отраслях, Правилах GMP, конференциях, а также рекламу фирм, разработок, продукции

Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2015 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «Альфа-строй»	354340, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, ул. Ленина, Привокзальная площадь, 1. Т. (495) 688-34-43. alfastroy.sochi@mail.ru, www.alfastroi.com	Строительство объектов фармацевтической промышленности
ООО «ПСК Аналитика»	450112, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 73, корп. 2. Т. (347) 293-42-53. office@analitika-ufa.ru, analitika-ufa@mail.ru, www.analitika-ufa.ru	Проектирование и строительство больниц и других объектов
ООО «АРКТОС»	196240, г. Санкт-Петербург, Предпортовый 6-й пр., д. 6. Т. (812) 329-53-68, ф. (812) 329-53-68. sales@arktos.ru, www.arktos.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ООО «Берендсен»	109316, г. Москва, Волгоградский проспект 46Б, офис 318 Т. (499) 394-29-58 info@berendsen.ru, www.berendsen.ru	Сервисное обслуживание по подготовке одежды для чистых помещений (стирка, стерилизация)
ООО «ВЕДА»	142281, Московская обл., г. Протвино, Заводской проезд, д. 4 Т./ф. (4967) 31-06-82, (4967) 31-07-19, (495) 786-69-98 vedavetfarmsrl@mail. ru, veda_srl@mail.ru, www.vedaved.ru	Производство ветеринарных препаратов, БАДов, витаминно-минеральных комплексов и зоогигиенических средств для животных
ООО «Воздушные фильтры М»	105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр 2. Т. (495) 789-82-20 (многоканальный). office@filters.ru, www.filters.ru	Производство фильтров очистки воздуха, оборудование для систем вентиляции и кондиционирования, монтаж, сервис
ООО «ВОСТОКПОСТ» Аналитический центр валидациии измерений	456300, Челябинская обл., г. Миасс, Тургоякское шоссе, д. 2/7. Почтовый адрес: 456320, Челябинская обл., г. Миасс, а/я 566. Т/ф (3513)54-32-39. info@vostokpost.ru, www.vostokpost.ru	Аттестация боксов микробиологической безопасности и чистых помещений (ЧП). Консалтинг и НИОКР по изделиям для лабораторий, ЧП и медицины
Представительство фирмы GEA вМоскве	111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 9, стр. 1. Т. (495) 956-66-74, ф. 956-15-72. klm.info@gea.com, www.geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
ООО «Диамед»	123182, г.Москва, ул. Живописная, 46. Т./ф. (499) 270-03-80, 190-95-05. diamed-kits@mail.ru, www.diamed-kits.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
ООО «Инвар-проект»	127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4. Т/ф. (499) 156-28-98, (495) 777-72-31. admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Монтаж под ключ
ООО «ИНТЕК»	660052, г. Красноярск, ул. Затонская, д. 46, стр. 8 Т. (391) 220-99-78, (391) 220-99-79, (391) 220-99-81, (391) 220-99-82, ф. (391) 220-99-63 intec@intec-k.ru, www.intec-k.ru	Проектирование и монтаж систем вентиляции и кондиционирования, пуско-наладочные работы
ФКП Курская биофабрика«БИОК»	305004, г. Курск, ул. С. Разина, 5. Т. (4712) 22-43-84, ф. 56-11-96. ogt-biok@mail.ru, www.biok.ru	Производство лекарственных средств
ФГУП «НПО им. С.А. Лавочкина»	141400, Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, д. 24. Т. (495) 573-56-75, ф. (495) 573-35-95. www.laspace.ru	Разработка непилотируемых средств для исследований космического пространства
ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111250, г. Москва, Красноказарменная ул., 17В, стр. 3. Т. (495) 66-00-77-1 (многоканальный), ф. (495) 66-00-77-2. info@mediana-filter.ru, www.mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
ООО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313, Челябинская область, г. Миасс, Тургоякское шоссе, 2/16. Т/ф . (3513) 24-25-46, 29-86-85. laminar@laminar.ru, www.laminar.ru	Проектирование, производство, поставка, монтаж, валидация чистых помещений
ОАО «Мосэлектронпроект»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 12. Т. (495) 150-46-40, (495) 708-27-19, ф. (495) 150-52-97. info@mosep.ru, www.mosep.ru	Проектирование производств радиоэлектронной промышленности
«ИНПЦ «ПЕПТОГЕН»	123182, г. Москва, пл. ак. Курчатова, д. 2. Т. (499) 196-48-61. peptogen@rambler.ru	Производство фармацевтических препаратов
ООО «САМПО»	194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8. Т/ф. (812)550-41-41. info@sampoclear.ru, www.sampoclear.ru	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России	198320, г. Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52 Т. (812) 741-19-78, 741-46-92, ф. (812) 741-28-95. reception@spbniivs.ru, www.spbniivs.ru	Исследование и разработка вакцин
ЗАО «Техномедсервис»	105318, Москва, ул. Мироновская, д. 33. Т. 739-50-52, ф. 234-46-99. info@derinat.ru, www.derinat.ru	Производство лекарственных средств
ООО НПП «Технофильтр»	600016, Владимир, ул. Б.Нижегородская, 77, а/я 11 Т. +7 (4922) 47-47-41, ф. +7 (4922) 47-09-25 technofilter@mail.ru, www.technofilter.ru	Разработка и изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе
ЗАО «Фармпроект»	192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, дом 14, а/я 135. Т. (812) 327-66-93. sales@farmproekt.ru, www.farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2. Т. (495) 730-81-19, ф. (495) 730-81-19 доб. 110. folter@folter.ru, www.folter.ru	Производство воздушных фильтров

ВЫСТАВКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ INTERPHEX 2015

19–21 апреля 2015 г.
Нью-Йорк, США

Интерфекс (Interphex) – одна из самых крупных международных выставок фармацевтических технологий. Она проводится ежегодно в Нью-Йорке, США. Последняя выставка состоялась 19–21 апреля 2015 г. На ней были представлены сотни фирм-производителей технологического оборудования, материалов, чистых помещений, вспомогательных средств, т. е. всего, что необходимо для современного фармацевтического производства. Большое внимание было уделено биотехнологиям, производству радиофармацевтических препаратов, культур клеток и тканей, препаратов крови. Были представлены оригинальные, ранее неизвестные технологии.

Незадолго до открытия выставки каждому из частников и посетителей пришло письмо от мэра г. Нью-Йорка Билла де Блазио (Bill de Blasio): «Мы ждем Вас с нетерпением!» (We Can't Wait to See YOU!) – с пожеланиями успехов и хорошего пребывания в Нью-Йорке.

Параллельно с выставкой шли доклады в разных секциях, в том числе были представлены стендовые доклады. Два доклада принадлежали представителю из России президенту АСИНКОМ А. Е. Федотову:

– Анализ рисков: мифы, противоречия и реальный смысл;

– Экономия энергии в чистых помещениях.

Доклад по анализу рисков публикуется на стр. 6 – 11 журнала (перевод на русский язык).

В кратком обзоре невозможно рассмотреть все, даже очень важные, направления. Они были представлены на сотнях стендов и во многих докладах. Основная мысль – освоение новых технологий, появление новых видов лекарственных средств и гарантия качества продукции.

Почти все доклады профессиональны, конструктивны и ясно излагают суть без лишних слов из областей менеджментов и процессных подходов.

Отдельные, очень немногие, доклады отражают коммерческую позицию производителей оборудования, непроверенные

Следующая выставка Interphex состоится 26–28 апреля 2016 г. в Нью-Йорке

Один из залов выставки

Здание Javits Center выполнено из легких ажурных конструкций, в нем много воздуха и света

и спорные решения, идущие вразрез с принципами GMP. К этой категории относится доклад представителя фирмы из Индии о «новом» методе производства вакцин.

Внимание: опасные вакцины!

Один из докладов фирмы из Индии был посвящен новой и дешевой технологии производства вакцин. Суть ее состоит в том, что наполнение вакцины происходит в уже укупоренный пробкой флакон: стерильная игла протыкает пробку, вакцина подается во флакон, затем игла вынимается, и продукт готов. Дешевизна достигается тем, что все это происходит не в чистой зоне (без соблюдения требований асептики).

Автор задал докладчику ряд вопросов:

Вопрос: *Игла перед введением в пробку находится в нестерильной зоне. На нее может осесть частица с микроорганизмом и стерильность флакона с вакциной будет нарушена. Как это понимать?*

Ответ: Очень просто. Во время движения иглы в пробке произойдет стерилизация протиранием и никакие микроорганизмы во флакон не попадут.

Вопрос: *Игла нарушит целостность пробки. Как быть со стерильностью?*

Ответ: У нас хорошие пробки, они сами герметизируют отверстие после наполнения и удаления иглы.

Вопрос: *Чем подтверждена пригодность Вашей технологии?*

Ответ: Мы провели 35 тыс. наполнений и не было ни одного случая роста микроорганизмов.

Вопрос: *Здесь, в США, для доказательства эффективности изолирующей технологии был проведен эксперимент наполнения средами 8 млн. флаконов, которые все были проверены на стерильность [1]. Только при таком объеме выборки можно доказать уровень стерильности 10^{-6}.*

Ответ: А у нас уровень стерильности еще выше. Мы достигли 10^{-7} и доказали это нанесением очень высокой бионагрузки на иглу, а после протирания ничего не обнаружили.

Последний вопрос: *Чтобы не делать массовых, статистически значимых экспериментов, вы заменили реальную бионагрузку на иглу необычно большой, созданной искусственно, и перенесли это на реальную практику. Это всего лишь допущение, никак не доказанное.*

Ответ: Да, это всего лишь допущение, – развел руками докладчик.

Комментарий автора

Сказанное ужасает. На крупнейшей выставке/конференции докладывают полный абсурд. Резиновая пробка якобы может стерилизовать иглу при ее введении в пробку. Сам микроорганизм при этом не инактивируется. Что с его размножением с течением времени? Само отверстие нарушает целостность пробки.

Публика это воспринимает как новшество, а ведущий от администрации поддакивает: да, это новое, это надо поддержать. Выставки и конференции – еще не позиция FDA. Вряд ли этот профессиональный орган примет «стерилизацию протиранием» и прочие нелепости. Но FDA действует только в США и еще в небольшом числе стран. А остальные, включая Россию, – гигантский рынок сбыта. Прибыль настолько велика, что оправдает любую фальсификацию знаний.

Что делать нам, людям, не защищенным от таких напастей?

– Как минимум, отказаться от вакцин из Индии. Уже отмечены случаи пирогенной реакции на них.

– Как максимум, заставить, наконец, власть, заниматься тем, для чего ее содержат. В данном случае наладить инспектирование всех зарубежных поставщиков на соответствие требованиям GMP. И не липовое инспектирование из области коммерческих «надлежащих практик», а настоящее. В стране специалисты для этого есть.

Фальсификация лекарственных средств

Это мировой бич, с которым практически во всех странах борьба не ведется, иначе экспоненциальный рост сбыта фальсифицированных продуктов был бы невозможен.

Этой проблеме был посвящен один из стендовых докладов. В нем говорится, что мировая продажа фальсифицированных лекарственных средств достигает 30 % от общего объема. В разных источниках приводятся разные цифры. Известный английский специалист Джерри Праут в докладе на конферен-

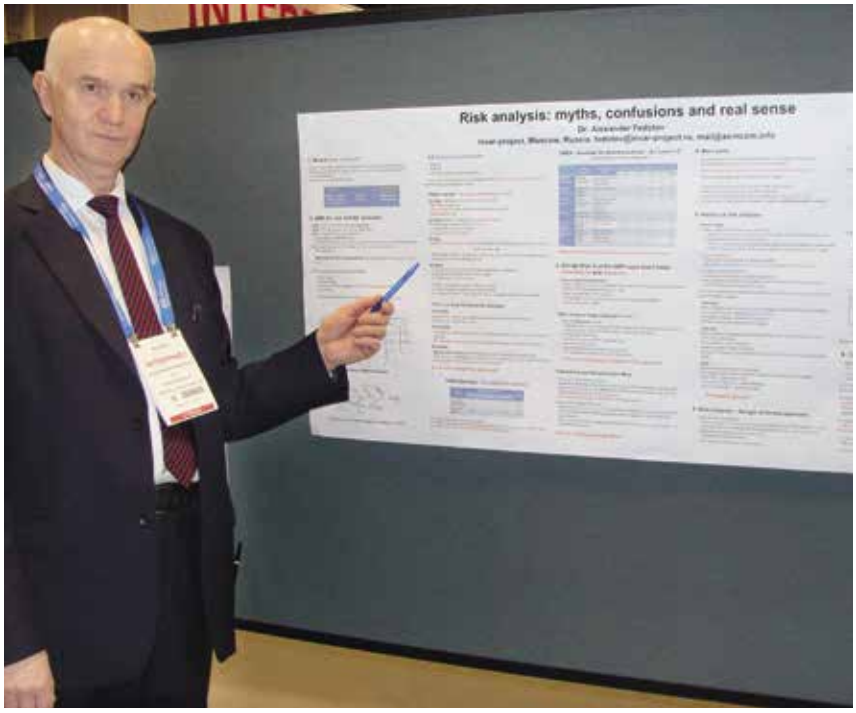
ции в Тампере в 2006 г. сообщил, что в некоторых странах оборот фальшивой продукции достигает 70 %. Должностные лица, получающие зарплату от общества за контроль качества лекарственных средств, реагируют по-разному. Одни соглашаются, что со злом надо бороться, другие не обращают внимания, третьи реагируют агрессивно, грозя чуть ли не привлечением к ответственности за клевету.

Автор на одной из конференций привел цифры Дж. Праута. Оказавшийся в зале бывший служащий из системы Минздрава вскочил с места, обвинил автора в незнании истинной картины и с возмущением выбежал в коридор. Мы согласны, что истинной картины не знаем. Похоже, она значительно хуже и очень неприглядна.

У нас появилось много борцов за интересы потребителей и прочей публики.

Права человека включают в себя и право проверить, что он на самом деле приобрел.

В отношении лекарственных средств это право реализовать невозможно: лаборатории Росздравнадзора не принимают на проверку купленные в аптеке лекарства, даже за плату. Мы знаем это по собственному опыту, безуспешно пытаясь проверить недействующие глазные капли Азарга, на этикетке был указан производитель и серийный номер. А купленный в Финляндии такой же препарат действует безотказно.



А. Е. Федотов объясняет суть анализа рисков

Доклад на выставке предлагает борьбу с фальсификацией лекарственных средств путем уникальной проверки холодным лазером каждой отдельной таблетки или капсулы. Проверка упаковки (блистера) проводится в аптеке, а 100 % контроль каждой единицы выполняется потребителем с помощью мобильного телефона.

Судя по содержанию доклада, он представлен фирмой-производителем оборудования для такой проверки. Стимул – продвижение на рынок этих средств контроля. В случае успеха идеи объем продаж будет гигантским.

Заметим, что проблема фальсификации поднята не государством и не общественными организациями, а теми, кто готов заработать на борьбе с фальсификацией.

Таким образом «борьба» с фальсификацией сводится к составлению аналитических отчетов, разработке средств неразрушающего контроля каждой таблетки в местах потребления и опросам населения.

Нигде в мире борьба с фальсификацией не ведется (для дипломатии добавим: «должным образом»).

Почему? Чиновники везде равнодушны, глухи и безответственны? – Наверно, иначе этой беды не было бы.

А снять с повестки дня производство фальшивых лекарственных средств можно очень быстро, введя жесткие карательные меры.

Стендовый доклад о защите от фальсификации лекарственных средств

Литература

1. Федотов А. Е. Производство стерильных лекарственных средств. – М.; АСИНКОМ, 2012. – 400 с.

АНАЛИЗ РИСКОВ: МИФЫ, НЕДОРАЗУМЕНИЯ И ЗДРАВЫЙ СМЫСЛ

Доклад А. Е. Федотова на выставке/конференции INTERPHEX 19–21 апреля 2015 г., Нью-Йорк, США

А. Е. ФЕДОТОВ,
президент АСИНКОМ,
генеральный директор
ООО «Инвар-проект»,
доктор техн. наук

Материалы по анализу рисков опубликованы в работах автора: книга «Основы GMP», журнал «Технология чистоты» №3/2013; а также в работах Дж. Шарпа (журнал «Технология чистоты» №1/2009) и др. В докладе показано, что руководство ICH Q9 и раздел по анализу рисков (часть III GMP EC) дезориентируют пользователя, не пригодны для применения и являются примером шарлатанства. Поэтому этот раздел не включен в ГОСТ Р 52249–2009 и Приказ Минпромторга № 916 от 14 июня 2013 г. «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». Тем не менее, находятся лица, заявляющие, что Россия от этого проиграла. Доклад предельно ясно все расставляет по местам.

1. Что такое **анализ рисков**?
2. Обещания GMP EC и ICH Q9
3. Метод FMECA: **сравнение несравнимого**
4. Пример для лекарственных средств
5. Инспекции и **Мина замедленного действия**
6. История анализа рисков
7. **Рациональный смысл** в анализе рисков

1

1. Что такое Анализ рисков?

- **Риск** означает возможность опасного или нежелательного события;
- Люди анализируют риски **веками и ежедневно**, защищаясь от таких событий;
- Цель: понять цепь, например:

Причина		Событие		Следствие для продукта
Дефект пуансона таблет-пресса	→	Излом пуансона	→	Металлические включения в таблетки

2

2. Обещания GMP EC и ICH Q9

- **2005: ICH Q9** «Менеджмент анализа рисков»;
- **2008**: **ICH Q9 стало приложением 20** к GMP EC;
- **2010**: Оно вошло в **Часть III** GMP EC

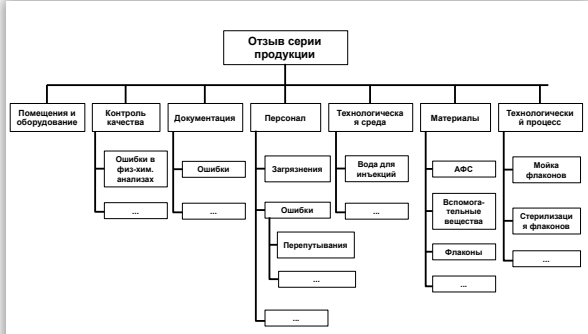
Введение к GMP EC говорит:
«Часть III ставит цель **разъяснить ожидания надзорных органов**. Ее следует рассматривать как источник информации о ***лучшей текущей практике***».

3

Обещания GMP EC и ICH Q9

- Методы анализа рисков разделяются на **«общие»** and **«прочие»**;
- ***Общие методы*** включают в себя:
  - Диаграммы потоков;
  - Контрольные листы;
  - Причинно-следственные диаграммы (***Рыбья кость или*** диаграммы Исикава);
  - и другие.

4



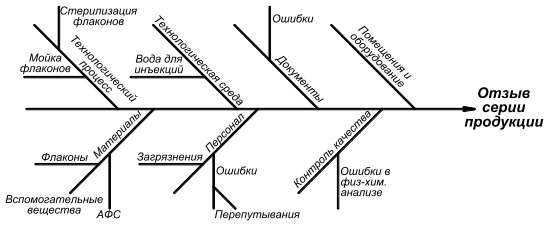
Дерево отказов или блок-схема

5

Пример таблицы отклонений от спецификации

№	Материалы, процессы и оборудование	Причина	Если появлялась, то когда и как часто	Номера отозванных серий, принятые меры
1	Материалы			
	- субстанции	Наличие загрязнений	В июле 20___г.	№___ Смена поставщика
	- вспомогательные вещества	-	-	-
	- флаконы	Повреждение при транспортировании	В марте 20___ г.	Дана инструкция транспортной фирме
	- пробки	-	-	-
	- колпачки	-	-	-
2	Персонал			
	- загрязнения	Неправильное поведение	В мае 20___ г.	Переработана инструкция, обучен персонал, налажен контроль
	- ошибки	-	-	-
	- перепутывание	-	-	-
3	Оборудование			

6



Рыбья кость или диаграмма Исикава (предложена в 1952 г.)

7

Обещания GMP EC и ICH Q9

- ***Другие методы*** включают в себя:
  - FMEA,
  - FMECA,
  - HACCP и пр.
- Рассмотрим их работу на примере метода **FMECA** *(Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)*, который пропагандируется широко;
- Другие методы ***аналогичны***

8

Метод FMECA

Декларируется, что метод FMECA дает «***Количественную оценку риска***». *Последовательность выполнения*:

1-й шаг. Все риски должны быть сгруппированы по ***критериям оценки***:
- ***Тяжесть*** (Severity/Impact - *I*);
- ***Оценка вероятности*** наступления (Occurrence - *O*);
- ***Возможность обнаружения*** (Detectability - *D*).

9

Метод FMECA

2-й шаг

- Каждому критерию присваивается ***численное значение***,
- Например, число от ***1 to 5***,
- ***1*** означает ***наименьший риск,*** а ***5*** означает ***наибольший*** risk.

10

Метод FMECA

3-й шаг

- Вычисляется ***Показатель приоритета риска*** - Risk Priority Number ***(RPN)***, как произведение ***критериев оценки***:

$$I \times O \times D;$$

- ***RPN*** может принимать значения от ***1*** (когда все **критерии** равны 1) до ***125*** (все **критерии** равны 5);
- ***RPN*** растет с увеличением риска.

11

Метод FMECA

4-й шаг

- Для ***RPN*** заранее назначается ***Уровень приемлемости (Acceptance level)***;
- Им может быть любое число в пределах изменения ***RPN*** (1 - 125), например, 27; 51 или 109;
- Он назначается ***произвольно***, лишь на основе мнения одного или нескольких лиц.

12

Метод FMECA

- Если ***RPN < Уровня приемлемости***, то риск низок;
- ***Никаких*** действий предпринимать не нужно;
- **В противном случае,** если ***RPN > Уровня приемлемости***, то следует выполнить корректирующие действия.

13

Три принципиальные ошибки FMECA:

1-я ошибка

- ***Критерии приемлемости (и RPN)*** присваиваются человеком ***произвольно*** или ***субъективно***,
- Эта ***субъективная*** оценка служит основой для принятия ***ответственного решения***.

Это очень опасный подход!

14

FMECA: сравнение несравнимого

2-я ошибка

- Величины с ***различным смыслом*** **(I; O; D)** перемножаются;
- Результат служит ***основой*** для ***принятия решения***;
- ***Сравнивать несравнимое*** – серьезная ***методическая ошибка***;
- Нельзя ***умножать величины*** с ***различным*** смыслом.

15

FMECA: сравнение несравнимого

3-я ошибка

- ***Произвольная*** оценка, можно или нет принять ***RPN***, служит руководством к действию;
- ***Математическая игра*** с ***RPN*** дает лишь ***имидж*** количественного анализа;
- Эта игра не имеет ***ничего общего*** с ***наукой!***

16

Пример применения FMECA для авиации

Событие	Критерий оценки			RPN
	Тяжесть	Оценка вероятности	Возможность обнаружения	
Задержка прибытия самолета	1	5	5	**25**
Катастрофа	5	1	5	**25**

- Задержка и катастрофа ***эквивалентны*** по FMEA,
- Чем это лучше ***гадания на кофейной гуще*** или дискуссий средневековых монахов времен ***Фомы Аквинского***: ***«Сколько чертей может поместиться на кончике иголки?»***

17

FMECA – фармация: Уровень приемлемости равен 27

Стадия процесса или оборудование	Возможный риск/отказ	Последствия	Вероят-ность	Тяжесть	Возмож-ность обнару-жения	RPN	Дейст-вия
			1–5	1–5	1–5		Да/Нет
Подготовка оборудования	Очистка проведена плохо	Перекрестные загрязнения	1	5	2	10	Нет
Подготовка оборудования	Калибровка не проведена вовремя	Несоответствие GMP	1	4	2	8	Нет
Подготовка оборудования	Пуансоны установлены неправильно	Металлические включения в таблетках, потери	1	3	1	3	Нет
Загрузка	Загрузка неполная	Гранулы не подаются в пресс	2	2	1	4	Нет
Автоматическая загрузка	Не те гранулы	**Гибель больного**	1	5	2	**10**	Нет
Регулировка	Плохая регулировка	Концентрация АФС слишком высока, вред больному	1	5	1	5	Нет
Внутрипроизводственный контроль	Весы не отрегулированы	Неправильный вес, **вред больному**	1	5	3	**15**	Нет
Прочее							

18

ICH Q9 (Часть III of GMP EC) говорит, что это помогает ***производителю*** и ***инспектору***

Как это помогает производителю?

- Помогает ли это ***разработать*** схемы процесса, решения по вентиляции, подготовке воды и др., найти критические точки? – Нет!
- Все это должно быть ***в проекте***!
- Организовать ***испытания и текущий контроль*** и создать документацию? - ***Это есть в правилах GMP!***

19

Анализ риска помогает инспектору

Как?

Один из **инспекторов** пишет:

- Инспектор не располагает ***достаточным временем*** и не может увидеть все детали;
- Материалы по анализу рисков, ***подготовленные производителем***, облегчают задачу инспектора оценить работу предприятия.

20

Инспекции и мина замедленного действия

Это очень опасный подход:

- Инспектор рассматривает не **первичные документы** (схемы подготовки воды, протоколы серий и др.),
- а **вторичные**, т. е. материалы, которые отражают первоисточники ***лишь частично***;
- Подготовленные лицами, ***которых проверяют***.

В таком подходе кроется фундаментальная опасность!

21

Инспекции и мина замедленного действия

Было бы интересно посмотреть:

- Как ***налоговый инспектор*** будет проверять фирму ***по собственной интерпретации*** финансовых документов, сделанной инспектируемыми лицами, а не по первичным документам;
- Как ***дорожная полиция*** будет оценивать ДТП по интерпретации самих виновников;
- и т. д.

22

Инспекции и мина замедленного действия

- Потребитель берет ***лекарственные средства***, которые должны соответствовать ***первичным документам***, а не мнениям;
- Нельзя оценивать производство по ***выдержкам из документов*** или комментариям, особенно выполненным ***контролируемыми лицами***.

Это мина замедленного действия!

23

История анализа рисков

Конец 1940-х годов

1) Новые системы и их ***низкая надежность***:

- около ***70 % радиоэлектронных*** устройств военно-морского флота США были неработоспособны из-за отказов;
- ***50 % оборудования*** и запасных частей выходили из строя еще на складах;
- Первые ***компьютеры*** могли работать без отказов лишь несколько часов/минут.

24

История анализа рисков

2) **Сильный стресс:**

- Началась Холодная война, была опасность глобальной катастрофы;
- Но в высшей степени ***ответственные технические системы*** просто ***не работали***;

3) Это был романтический период:

- Появились ***кибернетика*** и другие науки,
- Они породили надежду, что любая проблема может быть решена ***магическими общими методами*** без глубоких специальных ***знаний***.

История анализа рисков

- Не удивительно, что те, кто предложил **методы решения всех проблем**, ополучили немедленную поддержку;
- Они просто оказались в нужном месте в нужное время;
- Одно лишь ***обещание*** решить проблему обеспечивало финансирование на одном только доверии;
- ***Анализ рисков*** был в числе соискателей.

26

История анализа рисков

- Метод FMECA был утвержден Министерством обороны США в ***1947 г.***;
- ***Высокий престиж*** этого Министерства стал работать на анализ рисков;
- Никто не обратил внимания на ***принципиальные ошибки*** этого метода, который сравнивает несравнимое.

27

История анализа рисков

1960-80-е годы

- Анализ рисков был предметом ***многих дискуссий***, также как проблемы надежности и моделирования;
- В результате формальные методы были ***отклонены***;
- Признано, что предмет нужно знать ***глубоко и профессионально***;
- Поверхностные или неверные советы не нужны.

Министерство обороны США отменило ***метод FMECA*** в 1998 г. Вряд ли оно отменило бы полезный документ

История анализа рисков

1980-90-е

- «Бизнесмены» от анализа рисков поняли, что им ***нечего делать*** в ***технических*** отраслях;
- Они пришли в ***пищевую*** промышленность;
- Для них это был большой успех;
- Эксплуатация наивного доверия людей к ***методам, выдаваемым за научные***, дала большую прибыль.

29

История анализа рисков: 2000- ……

- Следующей стала фармацевтическая промышленность;
- Мы наблюдаем хорошо организованную кампанию по занятию богатых рынков:
  - **ICH Q9** – просто информация,
  - **Приложение 20 к GMP ЕС** – уже рекомендации,
  - **Часть III GMP ЕС** – важность растет!

Давление нарастает!

30

Анализ рисков – опасность формального подхода

Почему мы так озабочены?

- ***Время и людские ресурсы*** в реальном производстве всегда ***ограничены***;
- Игры с формальными методами могут отвлечь внимание от ***заботы о качестве***;
- Они могут стать ***оправданием дефектов***.

Это противоречит основному условию:

Никакой риск для лекарственных средств не допустим!

31

Может ли анализ рисков быть *позитивным?*

- ***Да***, если он ***ясен, полезен и выполнен профессионально***.

Анализ рисков может выполняться на двух стадиях:

- Аттестации проекта или производства;
- Эксплуатации.

32

Аттестации проекта или производства:

Нужно уяснить, как **объект защищен от**:

- Перекрестных загрязнений (планировочные решения; перепады давления; маршруты движения персонала, материалов и пр.);
- Перепутывания материалов и продукции;
- Перепутывания стерильной и нестерильной продукции;
- Нестерильности в асептическом производстве;
- Загрязнений (частицами, микроорганизмами);
- Загрязнения поверхности и т. д.

33

Эксплуатация

Пример фирмы *Nutricia, Нидерланды* (производство продуктов детского питания):

- В 1993 г. была отозвана с рынка серия продукции, содержавшая ***остатки дезсредств***;
- Этот случай побудил фирму ввести систему ***анализа рисков***.

34

Опыт фирмы *Nutricia*

Фирма сосредоточила внимание ***на сути*** дела:

- На головном предприятии было образовано **36** групп ***по анализу рисков***;
- Они объединили ***20 % персонала*** предприятия;
- Средняя численность группы составляла **5 чел**.

35

Опыт фирмы *Nutricia*

- ***Еженедельные*** короткие ***заседания*** каждой группы;
- Внутренние ***аудиты*** (самоинспекции);
- Анализ претензий ***потребителей***;
- Систематические аудиты ***поставщиков***;
- Заводская ***база данных*** о загрязнениях, рассматриваемая и обновляемая постоянно.

36

Опыт фирмы *Nutricia*

Вскоре обнаружились ***проблемы***:

- персонал;
- загрязнения;
- дефекты исходных материалов;
- отклонения от спецификации.

Это очень близко к фармацевтическим предприятиям.

37

Заключение

1. Метод ***не имеет права*** на существование в двух случаях:

- если он ***неверен или дезориентирует*** пользователей;
- если он ***тривиален*** (его результаты могут быть получены более простым путем или очевидны).

Методы ICH Q9 относятся к этим случаям и ***не пригодны для практики***.

38

Заключение

2. Навязываемые методы представляют особую опасность, поскольку ***допускают недопустимые события***.

Эти методы, выйдя из офиса в производство, могут быть использованы для ***оправдания негодной работы***.

3. Наука говорит, что мы принадлежим к существам, называемым ***«Homo sapience»*** или ***«Человек разумный»***.
Если это так, то почему мы принимаем упражнения типа метода FMEA?

39

Заключение

4. Все говорят о производителях, инспекторах и консультантах.

- А что скажет главная сторона - ***потребители***, узнав все это?
- ***Какова будет их реакция на методы ICH Q9 и им подобные?***

5. Нужно организовать широкую дискуссию по анализу рисков, взвесив все ***за и против*** и сформировать общественное мнение

40

Сказанное наводит на печальные мысли:

– Мировая система образования дает массу информации, во многом ненужной, но никто не учит людей мыслить;

– Еще хуже вопрос с моралью, вернее, с ее отсутствием: сказанное настолько очевидно, что, казалось бы, ICH Q9 и часть III GMP ЕС должны быть немедленно отменены, а их авторы сгореть от стыда. Нет! Они и ухом не ведут по принципу «*А Васька слушает да ест*». Мотив – коррупция, извлечение прибыли, невзирая на средства.

Этот мотив действует и у нас, наши «деятели» от GMP успешно его перенимают.

Есть и наивные люди, думающие, что все западное – хорошее. Это глупость. Да, правила GMP в начале своего развития были ясными и конструктивными. Такими остались и cGMP США, не изменившиеся с 1987 г. (мелкие поправки не в счет). В остальном все эти «фармацевтические системы менеджмента», валидации и анализов рисков – лишь методы взимания средств с производителей. Прибыль мировой мафии паразитов от GMP насчитывает миллиарды долларов.

Куда там нашим первобытным жуликам до них со своими тендерами и «откатами»!

Тут подход основательный, с опорой на «науку», их методы утверждаются авторитетными международными организациями, комиссиями, в состав которых, судя по результатам, входят персонажи басен Крылова.

САМПО

ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

Проектирование и строительство:

- Проектирование промышленных производств в соответствии с требованиями GMP и ISO
- Проектирование чистых помещений для медицинских учреждений (операционные блоки, палаты интенсивной терапии, родильные залы)
- Строительство чистых помещений "под ключ"
- Подбор и шеф-монтаж технологического оборудования в соответствии с заданием заказчика

Производство оборудования для чистых помещений:

- Ламинарные боксы
- Вытяжные шкафы
- Потолочные фильтроблоки

САМПО

194156, Санкт-Петербург
пр. Пархоменко, д.8
тел./факс: (812) 550-41-41, 550-41-71
www.sampo.componet.ru
e-mail: sampocom@mail.wplus.net

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТА ИСО ПО ЭНЕРГОЭФФЕКТИВНОСТИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Международным техническим комитетом ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» (Cleanrooms and associated controlled environments) начата разработка стандарта ИСО по экономии энергии в чистых помещениях. С этой целью создана специальная рабочая группа WG13, в которую вошел и представитель России. Председатель рабочей группы Дик Гиббонс (Dick Gibbons), Великобритания.

В основу работы положен ряд документов, в том числе ГОСТ Р 56190–2014 «Чистые помещения. Методы энергосбережения», переведенный на английский язык. Проблема экономии энергии в чистых помещениях была рассмотрена в журнале «Технология чистоты» №2/2013.

14–15 апреля 2015 г. в Лондоне, Великобритания, состоялось заседание рабочей группы в Британском институте стандартизации (BIS). В работе приняли участие 10 человек из восьми стран (Великобритания, Ирландия, Италия, Китай, Нидерланды, Россия, США, Швеция).

Подготовлено содержание стандарта и распределена работа. Российская сторона разрабатывает разделы по требованиям к кратности воздухообмена и времени восстановления с учетом экономии энергии (совместно с представителями США), выделению частиц различными источниками (совместно с представителями Великобритании) и требованиям к запасу мощности.

Пересмотр ИСО 14644-4:2001

Техническим комитетом ИСО/ТК 209 принято решение о пересмотре стандарта ИСО 14644-4:2001 (ГОСТ Р ИСО 14644-4–2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию»). Со времени принятия этого стандарта в ИСО прошло 15 лет. Появились новые знания, многое уточнено или не используется на практике.

Пересмотр стандарта ведет рабочая группа WG4 ИСО/ТК 209, в которую входит и представитель России.

Первое заседание рабочей группы WG4 состоится в г. Дельфт, Нидерланды, 2–3 июля 2015 г.

Приглашаем специалистов принять участие в работе по пересмотру стандарта. Предложения, в том числе заявки на участие в поездке на заседание группы, просим направлять по адресу: mail@asincom.info.

Фото (слева направо): А. Е. Федотов (Россия), Da Qian Wang (Китай), N. Goldschmidt (США), K. Beattie (Великобритания), C. Murray (Ирландия), K. Agricola (Нидерланды), P. Bertrand (Нидерланды), D. Gibbons (Великобритания), C. Lindqvist (Швеция), P. A. Galigani (Италия)

МЕДИАНА ФИЛЬТР

Вода — наша специальность!

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА

Комплексные решения

Вода очищенная, высокоочищенная, вода для инъекций

получение • хранение • распределение

- Инжиниринг (от проектирования до сервисного обслуживания)
- Орбитальная сварка трубопроводов из нержавеющей стали
- Аудит и модернизация действующих систем на соответствие cGMP и рекомендациям FDA
- Валидация (DQ, IQ/OQ)

GMP

Ул. Красноказарменная, д. 17В, стр. 3
111250, г. Москва, Россия
www.mediana-filter.ru

Телефон: +7 (495) 66-00-77-1 (многоканальный)
Факс: +7 (495) 66-00-77-2
E~mail: info@mediana-filter.ru

ФОЛТЕР

ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ

ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ЛЮБЫХ ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ

ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3 - H17
ГОСТ Р 51251-99 (EN 779 и EN 1822)

Фильтрующие камеры (СКФ и ССФ) для размещения карманных и складчатых фильтров

Модули (МВ) для установки HEPA фильтров

127 238, Москва, Дмитровское шоссе, д.46, к.2 тел. (495) 730-81-19; ф.(495) 482-27-01 e-mail: folter@folter.ru www.folter.ru
Представительства:Санкт-Петербург (812) 320-53-34; Н.Новгород (8312) 58-75-16; Екатеринбург (343) 379-42-67 Украина -Харьков (057) 719-35-52

ГОСТ Р ЕН 779–2014 ФИЛЬТРЫ ОЧИСТКИ ВОЗДУХА ОБЩЕГО НАЗНАЧЕНИЯ.

Определение технических характеристик

Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ЕН 779:2012 «Фильтры очистки воздуха общего назначения. Определение технических характеристик» (EN 779:2012 «Particulate air filters for general ventilation – Determination of the filtration performance»)

Содержание

1. Область применения
2. Нормативные ссылки
3. Термины и определения
4. Обозначения и сокращения
5. Требования
6. Классификация
7. Испытательное оборудование
8. Параметры испытательного стенда и аппаратуры
9. Материалы для испытаний
10. Испытания фильтра
11. Методика испытаний разряженного фильтрующего материала
12. Неопределенность результатов испытаний
13. Протокол испытаний

Приложение А (справочное) Отделение частиц от фильтров
Приложение В (справочное) Пояснения
Приложение С (справочное) Расчет перепада давления
Приложение D (справочное) Протокол испытаний

Стандарт устанавливает классификацию фильтров очистки воздуха общего назначения и методы определения их технических характеристик. Приводятся требования к контрольным аэрозолям, приборам и оборудованию, используемым при определении эффективности фильтров, а также к оформлению результатов испытаний.

Методы испытаний, приведенные в настоящем стандарте, разработаны на основе ЕН 779:2002. Сохранена принципиальная схема установки по ЕН 779. Аэрозоль DEHS (или ему аналогичный), используемый при испытаниях, равномерно распыляется до испытуемого фильтра по поперечному сечению воздуховода. Эффективность фильтра определяется по отношению концентрации частиц в воздухе до фильтра к отношению концентрации частиц после него с помощью оптического счетчика частиц.

Требования

Конструкцией и маркировкой фильтра должна быть исключена возможность его неправильного монтажа. Конструкцией фильтра должна быть обеспечена его плотная посадка в воздуховоде, исключающая утечки по контуру герметизации при соблюдении порядка монтажа.

Фильтр в сборе (фильтр и рама) должен быть изготовлен из материалов, устойчивых к воздействию температуры, влажности и коррозии.

Конструкцией фильтра в сборе должна быть обеспечена устойчивость к механическим воздействиям, которые могут иметь место при обычной эксплуатации. Пыль или волокна, выделенные фильтрующим материалом в поток воздуха, не должны представлять опасности для людей и оборудования.

Классификация

Фильтры классифицируются по средней эффективности или средней пылезадерживающей способности при следующих условиях:

– расход воздуха 3400 м^3/ч (0,944 м^3/с), если изготовитель не задает иное;

Таблица 1. Классификация фильтров очистки воздуха[1]

Группа	Класс	Конечный перепад давления при испытаниях, Па	Средняя пылезадерживающая способность A_m по синтетической пыли, %	Средняя эффективность E_m для частиц с размером 0,4 мкм, %	Минимальная эффективность[a] для частиц с размером 0,4 мкм, %
Фильтры грубой очистки	G1	250	$50 \le A_m < 65$	–	–
	G2	250	$65 \le A_m < 80$	–	–
	G3	250	$80 \le A_m < 90$	–	–
	G4	250	$90 \le A_m$	–-	–
Фильтры средней очистки	M5	450	_	$40 \le E_m < 60$	–
	M6	450	_	$60 \le E_m < 80$	–
Фильтры тонкой очистки	F7	450	_	$80 \le E_m < 90$	35
	F8	450	_	$90 \le E_m < 95$	55
	F9	450	_	$95 \le E_m$	70

[a] Минимальная эффективность – это наименьшая эффективность из начальной эффективности, эффективности разряженного фильтра и наименьшей эффективности, полученной при проведении испытания.

[1] Характеристики атмосферной пыли значительно отличаются от контрольного аэрозоля, используемого при испытаниях. В связи с этим по результатам испытаний трудно судить об эксплуатационных характеристиках или сроке службы. На эффективность также отрицательно влияет потеря статического заряда или отделение частиц.

– максимальный конечный перепад давления при испытаниях на фильтре грубой очистки (для класса G) 250 Па;

– максимальный конечный перепад давления при испытаниях на фильтре средней очистки (для класса M) и фильтре тонкой очистки (для класса F) 450 Па.

Классификация эффективности для этих условий приведена в таблице 1.

Если испытания фильтров проводятся при расходе воздуха и конечном перепаде давления, отличающихся от вышеуказанных, то их классифицируют также по таблице 1, но с указанием конкретных условий, например G4 (0,7 м^3/с, 200 Па), F7 (1,25 м^3/с).

Испытательное оборудование

Испытательный стенд

Испытательный стенд (рисунок 1) состоит из нескольких секций воздуховодов квадратного сечения с внутренними размерами от 616 до 622 мм. Длина секции воздуховода должна быть не менее 1,1 длины фильтра и не менее 1 м.

Воздуховод должен быть выполнен из электропроводного материала, быть заземлен, иметь гладкие внутренние поверхности и быть достаточно жестким, чтобы сохранять форму при воздействии давления в процессе эксплуатации. Небольшие части воздуховодов могут быть изготовлены из стекла или пластмассы для удобства обзора фильтра и оборудования. Рекомендуется предусматривать смотровые окна для наблюдения за ходом испытаний.

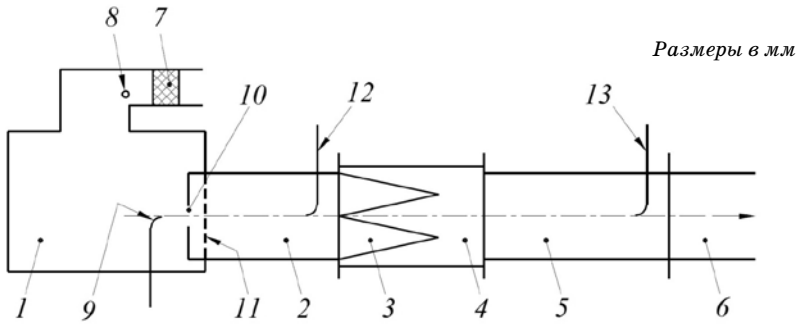
Испытательный стенд может работать как при положительном, так и при отрицательном давлении. При положительном давлении (вентилятор находится до стенда) контрольный аэрозоль и пыль могут попасть в помещение. При отрицательном давлении воздух из помещения может попасть внутрь стенда и привести к изменению числа частиц.

Размеры стенда и расположение отводов для измерения давления показаны на рисунке 2. Наличие отводов позволяет измерять статическое давление на испытуемом фильтре. Они располагаются в четырех точках по контуру воздуховода и соединяются между собой кольцевой трубкой.

В секции воздуховода 6 устанавливается расходомер. В зависимости от типа расходомера длина этой секции может быть меньше, чем показано на рисунке 2.

Получение аэрозолей – контрольный аэрозоль DEHS

В состав контрольного аэрозоля входят непереработанный и неразбавленный диэтилгексилсебацинат (DEHS). Может использоваться и другое вещество с аналогичными свойствами. Контрольный аэрозоль DEHS, получаемый с помощью распылителя Ласкина, широко используется при контроле це-



1 – секция воздуховода; 2 – секция воздуховода; 3 – испытуемый фильтр; 4 – секция воздуховода, в которую устанавливается фильтр; 5 – секция воздуховода; 6 – секция воздуховода; 7 – HEPA фильтр (не ниже класса H13); 8 – точка ввода частиц DEHS; 9 – форсунка для ввода пыли; 10 – смешивающее отверстие; 11 – перфорированная пластина; 12 – пробоотборник до фильтра; 13 – пробоотборник после фильтра

Рис. 1. Схема испытательного стенда

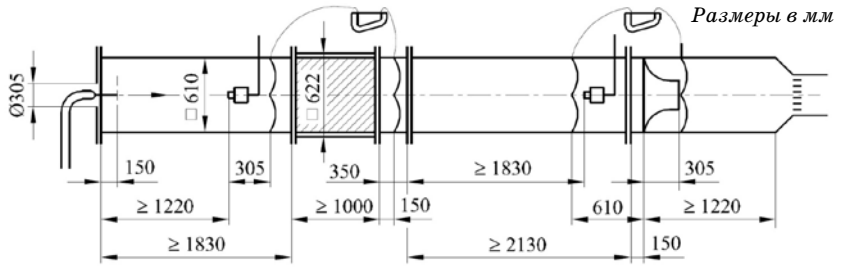
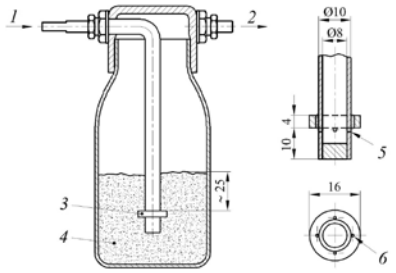


Рис. 2. Размеры испытательного стенда



1 – воздух, не содержащий частиц (давление около 17 кПа); 2 – аэрозоль, направляемый в испытательный стенд; 3 – распылитель Ласкина; 4 – контрольный аэрозоль (например, DEHS); 5 – четыре отверстия ∅ 1,0 мм, причем верхняя кромка отверстия имеет угол 90° и слегка касается нижней части воротника; 6 – четыре отверстия ∅ 2,0 мм непосредственно после трубки в линии с радиальными отверстиями

Рис. 4. Система генерирования частиц DEHS

лостности HEPA и ULPA фильтров.

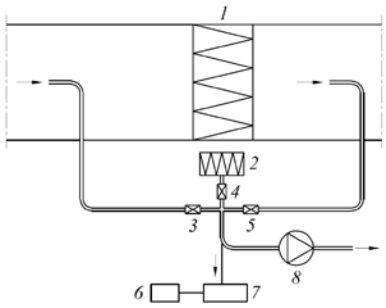
На рисунке 4 приведена схема установки для получения аэрозолей, в которую входят небольшой флакон с суспензией DEHS и распылитель Ласкина. Для получения аэрозоля на распылитель подается сжатый воздух, не содержащий частиц. Распыляемые капельки подаются непосредственно в испытательный стенд.

Может использоваться другой распылитель, способный образовывать незаряженные капельки с удовлетворительными концентрациями при размерах от 0,2 до 3,0 мкм.

Перед началом испытаний следует отрегулировать концентрацию аэрозоля до фильтра, чтобы достичь устойчивых результатов испытаний при концентрациях ниже уровня ошибки совпадения счетчика частиц.

Система отбора проб аэрозоля

Пробоотборники, расположенные до и после фильтра, должны соединяться со счетчиком частиц жесткими трубками одинаковой длины и формы (одинаковое число изгибов и прямых участков). Пробоотборные трубки должны быть электропроводными, иметь высокую диэлектрическую постоянную и гладкую внутреннюю поверхность (сталь и другие материалы).



1 – фильтр; 2 – HEPA фильтр (чистый воздух); 3 – клапан до фильтра; 4 – клапан чистого воздуха; 5 – клапан после фильтра; 6 – компьютер; 7 – счетчик частиц; 8 – насос

Рис. 5. Схема системы отбора проб аэрозоля

Пробоотборники сужающейся формы размещают в центре секций до и после фильтра. Вход пробоотборника должен быть направлен навстречу потоку воздуха параллельно ему. Пробоотборник должен обладать изокинетичностью в пределах 10 % для контрольного расхода воздуха 0,944 м^3/с. Для измерений в других потоках также требуется применять изокинетический отбор проб.

Использование трех одинаковых клапанов позволяет отбирать пробы аэрозоля до фильтра и после него или пропускать чистый воздух через HEPA фильтр. Клапаны должны иметь прямоточную конструкцию. Результаты первого измерения не учитывают ввиду возможной потери частиц в пробоотборной системе.

Расход воздуха может поддерживаться насосом в счетчике частиц (для счетчиков с малой скоростью отбора проб). Вытяжная линия должна быть присоединена к изокинетическому пробоотборнику, соединенному непосредственно со счетчиком частиц для обеспечения изокинетичности в пределах ± 10 %.

В воздуховоде, трубках для аэрозолей и счетчике частиц происходит потеря частиц. Следует стремиться к уменьшению потерь, поскольку при малом числе частиц возрастает статистическая ошибка и снижается точность результатов. Влияние потерь частиц минимально, если потери при отборе проб до фильтра и после него близки.

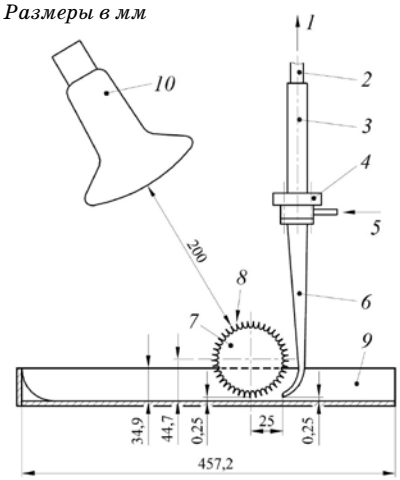
Линия подачи пыли

Для испытаний может использоваться любая линия подачи пыли, если она дает те же результаты, что и линия, приведенная на рисунке 6. Линия предназначена для подачи синтетической пыли к испытуемому фильтру с постоянной скоростью. Определенное количество предварительно взвешенной пыли должно быть помещено на передвижной лоток, который движется с постоянной скоростью. Пыль отбирается зубчатым колесом и подается к щели пылеотборной трубки эжектора. Эжектор распыляет пыль с помощью сжатого воздуха и направляет ее в испытательный стенд по линии подачи пыли. Распылительный наконечник должен быть помещен у входа в секцию воздуховода 2 и быть соосным с ним. Сжатый воздух должен быть сухим, чистым и не содержать масла.

Схема линии подачи пыли показана на рисунке 6. Угол между пылеотборной трубкой и линией подачи пыли должен составлять 90°. В реальных ситуациях этот угол может быть меньше.

Следует принять меры для исключения обратного тока возду-

Размеры в мм



1 – линия подачи пыли (к входному отверстию подачи контрольной пыли); 2 – тонкостенная трубка с гальваническим покрытием; 3 – эжектор Вентури; 4 – эжектор; 5 – отверстие для подачи сжатого воздуха; 6 – трубка для пыли (0,25 мм от лотка с пылью); 7 – зубчатое колесо для отбора пыли (наружный диаметр ∅ 88,9 мм, длина 114,3 мм, имеет 60 зубьев высотой 5 мм); 8 – зуб колеса; 9 – лоток с пылью; 10 – инфракрасная лампа-рефлектор, 150 Вт

Рис. 6. Основные размеры линии подачи пыли

ха через пылеотборную трубку при положительном давлении в воздуховоде при неиспользуемой линии.

Степень диспергирования пыли зависит от характеристик сжатого воздуха, геометрии узла аспиратора и скорости потока воздуха через аспиратор. Аспиратор Вентури изнашивается при эксплуатации, так как под действием пыли увеличиваются его размеры. В связи с этим размеры следует периодически контролировать.

Следует периодически проверять давление на клапане в линии подачи воздуха по отношению к трубке Вентури, чтобы скорость потока воздуха в линии подачи пыли была (6,8 ±0,2) м/с. Эти измерения следует проводить для различных перепадов давления в воздуховоде.

Параметры испытательного стенда и аппаратуры

Равномерность распределения скорости потока воздуха в сечении испытательного стенда

Равномерность распределения скорости потока воздуха в сечении испытательного стенда должна определяться измерением в девяти заданных точках непосредственно перед секцией установки испытуемого фильтра. При этом фильтр и смешивающее устройство отсутствуют. Измерения следует проводить прибором (инструментом) с погрешностью не более ± 10 % с возможностью измерения наименьшей скорости 0,05 м/с.

Измерения должны проводиться при расходах воздуха 0,25; 1,0 и 1,5 м^3/с. При измерении скорости важно, чтобы не происходило возмущение воздушного потока, которое может быть вызвано измерительным прибором, оператором и другими причинами. Продолжительность каждого измерения должна быть не менее 15 с. Среднее значение трех измерений должно быть рассчитано для каждой из девяти точек и по этим девяти значениям должны быть рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение.

Коэффициент вариации рассчитывают по формуле:

$$CV = \delta/mean, \qquad (1)$$

где δ – стандартное отклонение измерений в девяти точках;

mean – среднее значение измерений в девяти точках.

CV не должен превышать 10 % каждого из значений при измерениях расхода воздуха.

Однородность распределения аэрозолей в сечении испытательного стенда

Однородность распределения аэрозолей в сечении испытательного стенда должна измеряться в девяти точках сечения перед фильтром в непосредственной близости от него. Смешивающее устройство должно быть удалено на время испытаний.

Измерения могут проводиться с использованием одного пробоотборника, последовательно переносимого в точки измерения.

Пробоотборник должен иметь такую же форму, как пробоотборник, который используется при испытаниях на эффективность, и иметь соответствующий входной диаметр, обеспечивающий изокинетический отбор проб в пределах 10 % при контрольном расходе воздуха 0,944 м^3/с. Такой же пробоотборник и те же условия отбора проб должны быть использованы при контрольных расходах 0,25; 1,0 и 1,5 м^3/с. Линия отбора проб должна быть как можно короче, чтобы уменьшить потери аэрозоля при отборе проб, и быть такого же диаметра, как при испытаниях на эффективность.

Калибровка счетчика частиц

Оптические счетчики частиц определяют концентрацию частиц и эквивалентный оптический размер частиц. Показания счетчика строго зависят от его калибровки.

Чтобы избежать негативных эффектов, влияющих на точность результатов, вызванных неодинаковыми аэродинамическими, оптическими и электронными системами разных типов счетчиков, счет частиц в сечениях до и после фильтра следует проводить одним и тем же прибором.

Счетчик должен калиброваться не реже одного раза в год и иметь действующий сертификат калибровки. Калибровка счетчика проводится изготовителем или другой компетентной организацией согласно принятым методикам (см. IEST-RP-CC014; ИСО 21501-1; ИСО 21501-4) с применением сферических изотропных монодисперсных частиц полистирольного латекса (PSL) с коэффициентом преломления 1,59. Калибровка должна быть выполнена по крайней мере для трех каналов в диапазоне от 0,2 до 3 мкм, включая каналы 0,2 и 3 мкм.

Проверка счетчика частиц на нулевой счет

При установленном HEPA или ULPA фильтре непосредственно на входе пробоотборника счетчик должен показывать менее 10 частиц в минуту в диапазоне размеров от 0,2 до 3,0 мкм. При этом испытании выполняется также проверка системы отбора проб.

Проверка счетчика частиц на ошибку совпадения

Счетчик частиц может показать значения концентрации частиц меньшие, чем в действительности, если превышена установленная для данного счетчика предельно допустимая концентрация частиц, при которой имеет место ошибка совпадения. При испытаниях фильтра наибольшая концентрация частиц не должна превышать предельно допустимую концентрацию, чтобы ошибка

Таблица 2. Общие требования к параметрам

Наименование параметра или вида испытаний	Пункт настоящего стандарта	Значения
Равномерность распределения скорости потока воздуха	8.1	< 10 %
Однородность распределения аэрозолей	8.2	< 15 %
Калибровка счетчика частиц	8.3	Согласно действующему сертификату калибровки
Проверка счетчика частиц на ошибку совпадения	8.5	Не допускается превышение предельно допустимой концентрации
Проверка счетчика на нулевой счет	8.4	Менее 10 счетов в минуту в диапазоне размеров частиц от 0,2 до 3,0 мкм
Проверка на 100 %-ную эффективность	8.6	> 99%
Испытания при отсутствии фильтра	8.7	Допускаемая погрешность: — ± 3 % при размерах частиц ≤ 1,0 мкм; — ± 7 % при размерах частиц > 1 мкм
Время выхода генератора аэрозолей на рабочий режим	8.8	В соответствии с измерениями
Калибровка манометра	8.9	Допускаемая погрешность в зависимости от диапазона измерений: — ± 2 Па в диапазоне от 0 до 70 Па; — ± 3 % измеренного значения при давлении более 70 Па
Испытания на перепад давления	8.10	Отсутствие утечек
Расход воздуха через генератор пыли	8.11	(6,8 ± 0,2) л/с
Примечание: CV– коэффициент вариации.		

совпадения не превышала 5 %. В противном случае полученные данные об эффективности фильтра будут ниже, чем в действительности.

Материалы для испытаний

Контрольный аэрозоль

Контрольный аэрозоль DEHS, генерируемый распылителем Ласкина, широко используется для испытаний HEPA и ULPA фильтров.

Вместо распылителя Ласкина может быть использован любой другой распылитель, способный производить жидкие частицы достаточной концентрации в диапазоне размеров от 0,2 до 3,0 мкм. Также может применяться неразбавленный раствор DEHS без подготовки аэрозоля.

Пыль, подаваемая на фильтр

Синтетическая пыль, подаваемая на фильтр (G1 – G4), определена в ANSI/ASHRAE 52/2 и имеет следующий состав (по массе):

– 72 % контрольной мелкодисперсной пыли по ИСО 12103-А2;

– 23% сажи;

– 5% хлопковых волокон.

Контрольная мелкодисперсная пыль в соответствии с ИСО 12103-1 состоит большей частью из частиц кварца.

Финишный фильтр

Финишный фильтр улавливает любую подаваемую пыль, которая проходит через испытуемый фильтр при подаче пыли.

Финишный фильтр должен улавливать 98 % подаваемой пыли и не увеличивать (снижать) ее потери более чем на 1 г при изменении влажности в течение одного испытательного цикла.

Испытания фильтра

Подготовка к испытаниям

Фильтр должен быть собран в соответствии с рекомендациями изготовителя и после этого взвешен с точностью до грамма. Внешние элементы (если они предусмотрены) должны иметь те же характеристики, что и при реальной эксплуатации.

Фильтр и элементы его крепления (рама) должны быть установлены в канале герметично.

Начальный перепад давления

Значения начального перепада давления должны быть зарегистрированы при 50 %, 75 %, 100 % и 125 % расходах воздуха относительно номинального значения, чтобы построить кривую перепада давления как функцию расхода воздуха.

Начальная эффективность

Эффективность для заданного диапазона размеров частиц следует вычислять по формуле

$$E = \left(1 - \frac{n_i}{N_i}\right) \cdot 100\,, \qquad (3)$$

где n_i – число частиц i-го диапазона размеров, полученное в сечении канала после фильтра;

N_i – число частиц i-го диапазона размеров, полученное в сечении канала до фильтра.

Начальную эффективность определяют при заданном контрольном расходе воздуха и стабильной концентрации частиц, подаваемых генератором аэрозолей, в соответствии с требованиями к ошибке совпадения счетчика частиц, причем результаты каждого измерения в потоке за фильтром должны быть достаточными для получения статистически достоверного результата при приемлемой продолжительности испытаний.

Подача пыли на фильтр

На фильтр непрерывно подают стандартную контрольную пыль и выполняют последовательные измерения перепада давления и эффективности фильтра. Дозы для запыления фильтра (приращения массы

подаваемой пыли) взвешивают с точностью ± 0,1 г и помещают в пылевой лоток. Пыль подается на фильтр при концентрации 70 мг/м^3 до тех пор, пока не будет достигнуто значение перепада давления для данной стадии испытаний.

Начальную эффективность и начальный перепад давления определяют перед подачей пыли, а эффективность, перепад давления и пылезадерживающую способность – после подачи 30 г пыли и после по крайней мере четырех приблизительно равных пылевых нагрузок (приращений) до достижения конечного перепада давления при испытаниях. Первые 30 г пыли определяют начальную пылезадерживающую способность, а дополнительные пылевые нагрузки (приращения) позволяют построить плавную кривую эффективности и/или пылезадерживающей способности в зависимости от количества поданной пыли до достижения конечного падения давления при испытаниях.

Пылезадерживающую способность следует определять после каждого цикла подачи пыли.

При достижении каждого последующего перепада давления предварительно взвешенный финишный фильтр удаляют из испытательного стенда и повторно взвешивают. Увеличение массы испытуемого фильтра позволяет определить массу удержанной им пыли. Пылезадерживающая способность для j-го цикла подачи пыли рассчитывается по формуле

$$A_j = (1 - m_j/M_j) \cdot 100\ \%, \qquad (7)$$

где m_j – масса пыли, прошедшей через фильтр (увеличение массы финишного фильтра Δm_{ff} и пыль после устройства m_d), после j-го цикла подачи пыли;

M_j – масса поданной на фильтр пыли (пылевое приращение Δm) в течение j-го цикла подачи пыли.

Среднюю эффективность после каждого цикла подачи пыли рассчитывают для диапазона размеров частиц по формуле

$$E_{i,j} = (E_{1,i} + \ldots E_{6,i}) / 6\,, \qquad (9)$$

где $E_{1,i}$, ..., $E_{6,i}$ – единичная эффективность для i-го диапазона размеров частиц после цикла подачи пыли;

$E_{i,j}$ – средняя эффективность для i-го диапазона размеров частиц после j-го цикла подачи пыли.

Методика испытаний разряженного фильтрующего материала

Снятие статического заряда используется для определения зависимости эффективности фильтра от механизма улавливания частиц за счет электростатических сил и получения количественной информации о значимости электростатического эффекта улавливания частиц. Это достигается определением эффективности сначала неразряженного фильтрующего материала, а затем разряженного, когда статический заряд снят и не влияет на эффект улавливания частиц.

Неопределенность результатов испытаний

Неопределенность средней эффективности определяют с доверительной вероятностью 0,95. В сечении до фильтра при отборе проб число сосчитанных частиц должно быть не менее 500 в каждом диапазоне размеров частиц вплоть до 1 мкм в соответствии с ИСО 2854:1976. Расчет доверительного интервала ведут по формулам:

$$-U \le \overline{E} \le \overline{E} + U, \qquad (11)$$

$$\overline{E} = \frac{1}{n}\sum E_i, \qquad (12)$$

$$U = t_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)} \times \frac{\delta}{\sqrt{n}}, \qquad (13)$$

$$\upsilon = n - 1, \qquad (14)$$

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum(E_i - \overline{E})^2}{n-1}}, \qquad (15)$$

где $\overline{E}$ – средняя эффективность;

U – неопределенность;

E_i – эффективность в точке i;

υ – число степеней свободы;

$t_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}$ – переменная распределения Стьюдента, зависящая от числа степеней свободы ;

n – номер точки, в которой определяется значение эффективности ;

δ – стандартное отклонение.

Значение $t_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)} \times \frac{\delta}{\sqrt{n}}$, определяют по таблице 7 стандарта. Неопределенность вычисляют для каждого диапазона размеров частиц.

Протокол испытаний

Протокол испытаний должен включать в себя описание методики испытаний и любые отклонения от нее. В протоколе должен быть указан тип и идентификационный номер счетчика частиц, а также метод измерения расхода воздуха. Протокол должен включать в себя:

– заключение по результатам испытаний;

– расчет эффективностей и их неопределенностей;

– данные и результаты измерений расхода воздуха и перепада давления;

– данные и результаты измерений количества поданной пыли.

Приложение А (справочное)
Отделение частиц от фильтров

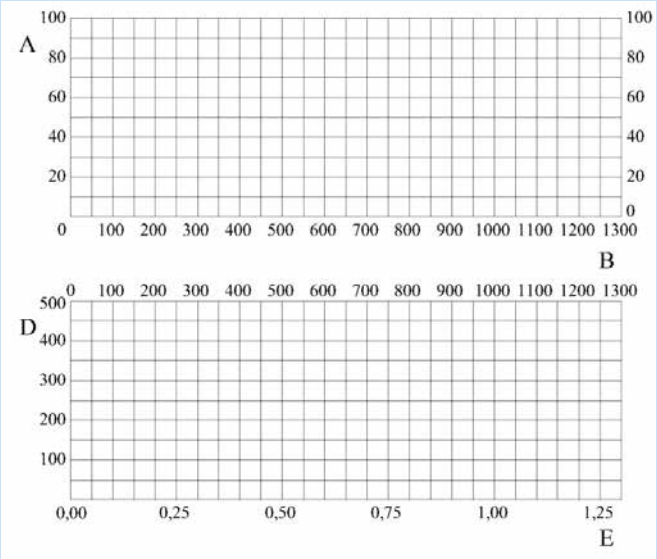
Термин «отделение» обозначает три разных явления: отскок частиц, выделение волокон или частиц фильтрующим материалом и вторичный унос частиц. Некоторые или все эти явления с большей или меньшей вероятностью происходят в течение срока службы фильтра.

Приложение В (справочное)
Пояснения

Методы, описанные в настоящем стандарте, являют-

ЕН 779:2012 – РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ВОЗДУШНОГО ФИЛЬТРА				
Организация, проводящая испытания:		Протокол №:		
ОСНОВНОЕ				
Испытание №:	Дата испытаний: гггг-мм-дд		Контролер:	
Заказчик испытаний:			Дата получения фильтра: гггг-мм-дд	
Образец предоставлен:				
ИСПЫТУЕМЫЙ ФИЛЬТР				
Модель:	Производитель:		Конструкция:	
Тип фильтрующего материала:	Эффективная поверхность фильтрования: м^2		Габаритные размеры фильтра (ширина х высота х глубина): мм х мм х мм	
УСЛОВИЯ ИСПЫТАНИЙ				
Контрольный расход воздуха: м^3/с	Температура: °С	Относительная влажность: %	Контрольный аэрозоль:	Тип пыли:
РЕЗУЛЬТАТЫ				
Начальный перепад давления: Па	Начальная пылезадерживающая способность: %	Начальная эффективность для частиц с размером 0,4 мкм: %	Пылеемкость: г/ г/ г	Эффективность необработанного материала для частиц с размером 0,4 мкм: % / %
Конечный перепад давления при испытаниях: Па/ Па/ Па	Средняя пылезадерживающая способность: %	Средняя эффективность для частиц с размером 0,4 мкм: % / % / %	Класс фильтра (Па)	

Замечания:



A – эффективность для частиц с размером 0,4 мкм, %
B – масса подаваемой пыли, г
C – пылезадерживающая способность, %
D – перепад давления, Па
E – расход воздуха, м^3/с

Кривая 4
Пылезадерживающая способность как функция массы подаваемой пыли при данном контрольном расходе воздуха.

Кривая 3
Эффективность для частиц с размером 0,4 мкм как функция массы подаваемой пыли при данном контрольном расходе воздуха

Кривая 2
Перепад давления как функция массы подаваемой пыли при данном контрольном расходе воздуха.

Кривая 1
Перепад давления как функция расхода воздуха для чистого фильтра

Примечания: Полученные в результате испытаний характеристики не могут использоваться при прогнозировании характеристик фильтра в условиях эксплуатации.

Рис. 13. Заключительный раздел протокола испытаний

ся развитием методов, приведенных в ЕН 779:2002. Базовая конструкция испытательного стенда, указанная в ЕН 779:2002, сохранена. Контрольный аэрозоль DEHS (или эквивалентный ему) распыляется равномерно по поперечному сечению канала до испытуемого фильтра. Для получения данных об эффективности фильтра по размерам частиц оптическим счетчиком частиц (OPC) анализируются представительные пробы, отобранные до и после фильтра.

Подробности конструкции стенда не приводятся, но предполагается, что стенд обеспечивает точность и достоверность результатов испытаний.

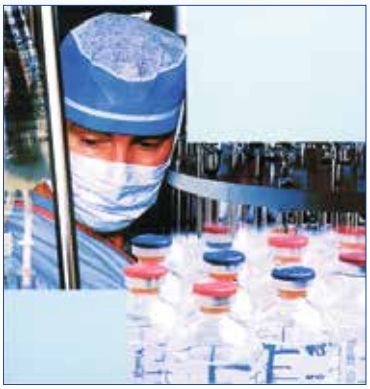
ООО «ИНВАР-ПРОЕКТ»

Действует с 1991 г.

Чистые помещения и Правила GMP

Основные направления деятельности:

- **Проектирование** производств с чистыми помещениями;
- **Монтаж** чистых помещений и сдача объектов «под ключ»;
- **Аттестация** проектов, чистых помещений и оборудования;
- **Поставка** приборов, материалов и оборудования;
- **Обучение** специалистов



Деятельность фирмы основана на национальных и международных стандартах, в том числе GMP. Это необходимое условие для конкурентоспособности продукции как на внутреннем, так и на внешнем рынках. Фирма сотрудничает с ведущими отечественными и зарубежными специалистами.

В состав фирмы входит испытательная лаборатория чистых помещений, выполняющая аттестацию чистых помещений и оборудования по всему комплексу параметров в построенном, оснащенном и эксплуатируемом состоянии.

Наш принцип - соответствие мировому уровню. Сотрудники фирмы участвуют в сертификации производств и помещений на соответствие требованиям GMP и международных стандартов.

127299, Россия, г. Москва, ул. Клары Цеткин, 4.

Тел./факс: +7 495 777 7231, +7 499 156 2898

E-mail: admin@invar-project.ru www.invar-project.ru

История изоляторов и закрытых технологий

Часть 3. Изоляторы жестких конструкций, включая системы *RABS*

(Журнал «Clean Air and Containment Review» (CACR), выпуск № 20, октябрь 2014 г.)

Дуг Торогуд (Doug Thorogood)

*Третья часть истории изоляторов посвящена разработке и использованию изоляторов жесткой конструкции, включая системы с ограниченным доступом (**RABS** – Restricted Access Barrier Systems). «Жесткая конструкция» означает конструкцию изолятора с жестким каркасом из металла или пластика. Они также называются просто «изоляторами».*

Многие из этих моделей используются для ограждения линий наполнения во флаконы, ампулы, шприцы и картриджи и являются развитием перчаточных боксов или шкафов безопасности для асептических процессов.

RABS используются для линий наполнения в асептических производствах (различные типы флаконов и шприцев), в процессах с финишной стерилизацией. В них используется однонаправленный поток, так же как и в обычных типах помещений.

Эти изоляторы также используются для работы с активными фармацевтическими субстанциями, для защиты небольших сосудов, моечного оборудования, аналитических приборов и пр. Некоторые виды изоляторов с гибкими пленками также заменены на жесткие конструкции, например, для контроля стерильности или больничных аптек. Они применяются также для приготовления радиоактивных препаратов и работы с ними.

Асептическое наполнение

Первые процессы асептического наполнения были примитивными, если судить по современным стандартам (рис. 1).

В 1930-е и последующие годы для этих процессов начали использовать перчаточные боксы (рис. 2).

В дальнейшем появились перчаточные боксы с фильтрацией воздуха. После Второй мировой войны получили распространение HEPA фильтры и чистые помещения.

В зонах наполнения до настоящего времени используется однонаправленный поток воздуха. Для защиты от возмущений потока воздуха, вызванных движениями оператора, потребовалось ограждение зоны стенами из пластика (рис. 3).

Ранние конструкции изоляторов с гибкими пленками

Изоляторы с гибкими пленками продолжают использоваться для разведения животных, не содержащих патогенных микроорганизмов, в фармацевтической промышленности и для контроля стерильности (см. статью «История изоляторов и закрытых технологий. Часть 2. Изоляторы из гибких пленок», Технология чистоты, № 1/2015).

Попытки применения таких изоляторов для асептического наполнения были успешными, но они столкнулись с трудностями, связанными с нежесткостью конструкции и обработкой поверхностей до и после наполнения, особенно при об-

Рис. 1. Асептическое наполнение, примерно в 1930 г. (с согласия Agalloco & Associates)

Рис. 2. Асептический процесс в перчаточном боксе (с согласия Agalloco & Associates)

Рис. 3. Ранние зоны наполнения в чистых помещениях (с согласия Agalloco & Associates)

Рис. 4. Асептический процесс с защитой из гибких пленок (с согласия Agalloco & Associates)

ращении с высокоактивными и опасными препаратами, в т. ч. гормонами и цитостатиками.

Пример такой гибкой конструкции показан на рис. 4. Это большой изолятор с восемью перчаточными портами и стенками из пластиковой пленки на каркасе из нержавеющей стали. Крепление пленки к каркасу обеспечивает герметичность и устойчивость к непрерывному поддержанию перепада давления.

Технологическое оборудование находилось внутри изолятора. Работа велась посерийно (в изоляторе находилась вся серия продукции). В изолятор помещались стерильные материалы (первичная упаковка), обернутые надлежащим образом, и другие предметы, после чего выполнялась стерилизация внутреннего объема парами надуксусной кислоты или перекиси водорода.

Изоляторы и системы *RABS*

Промышленность долго колебалась, внедрять изоляторы или нет для процессов наполнения. Движущим мотивом была потребность обеспечения стерильности термолабильных препаратов (не выдерживающих тепловой стерилизации), например, вакцин и препаратов крови. Другим фактором была необходимость защиты операторов от опасных материалов (гормоны, цитостатики и др.). Дилемма состояла в том, что никто не хотел быть первым, но и никто не хотел быть третьим!

Наряду с этим производители оборудования также видели перспективу развития своего оборудования, и линии наполнения стали более совместимыми с изоляторами. В начале была трудность поддержания избыточного давления и герметизации для прежних конструкций линий наполнения и недопущения выхода за пределы изолятора дезинфицирующих средств. Со временем эти задачи были решены, и современные комплексы «изолятор/линия наполнения» обладают высокой герметичностью.

Производители изоляторов также совершенствовали их продукцию, устанавливая их на установках наполнения. В результате появился современный изолятор из нержавеющей стали с дверьми. Окна в дверях и стенках вокруг установки наполнения имели передаточные устройства и позволяли выполнять необходимые действия.

Другие жесткие модели были выполнены из сварного пластика нужной формы с окнами и перчатками. Многие из них имели устройства для печати, стерилизуемые отдельно или совместно с изолятором. Термин «стерилизация» используется для простоты. Обычно применяют активные химические вещества спорицидного действия. Виды химикатов и оборудования для стерилизации будут рассмотрены в следующей статье.

Традиционно асептическое наполнение выполняется в зоне ***A*** в условиях однонаправленного (ламинарного) потока воздуха, который служит единственной реальной защитой. Тот же принцип защиты от частиц и микробов используется в изоляторах. Это обычный тип изолятора для асептических процессов и приготовления готовой продукции из активной субстанции.

Параллельно с этим шла другая разработка барьерной системы, учитывая высокую стоимость изоляторов и сложность линий наполнения.

Было предложено оградить критические зоны жесткими листами пластика с перчатками, поскольку персонал пред-

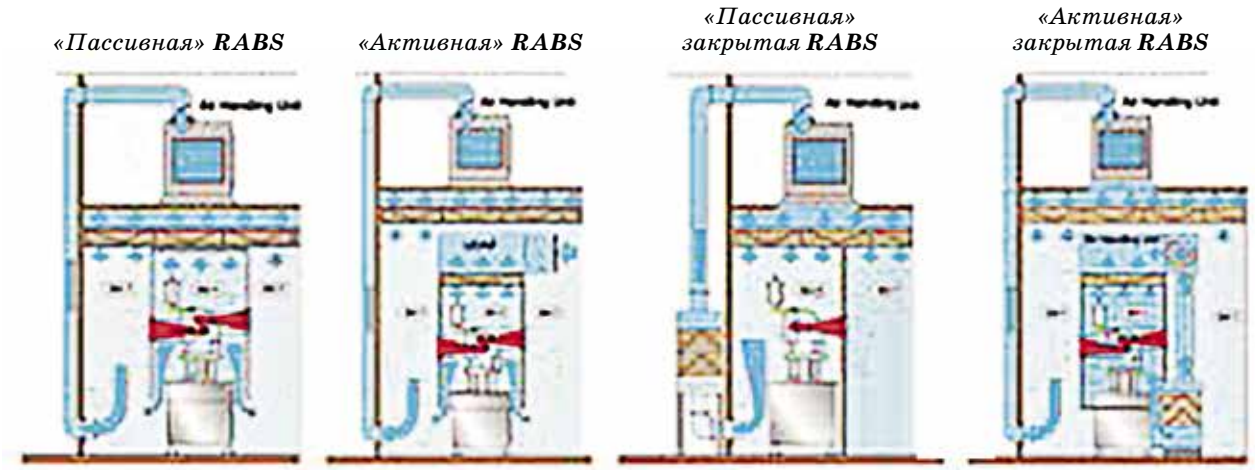


Рис. 5. Различные виды RABS (с согласия фирмы Robert Bosch GmbH)

ставляет наибольший риск для процесса, выделяя большое количество частиц.

В дальнейшем появились различные варианты ***RABS*** для асептического наполнения, которые близки к обычным изоляторам.

Важно отметить, что основным средством защиты в ***RABS*** остался однонаправлен-ный поток воздуха, защищающий процесс наполнения от оператора. На рис. 5 показаны разные варианты ***RABS*** с системами подготовки воздуха внутри и снаружи ***RABS***.

На следующем этапе развития была предусмотрена возможность биологической деконтаминации наподобие обычных изоляторов.

Почти во всех случаях, как в изоляторах, так и в ***RABS***, HEPA фильтры расположены в потолке оборудования. На раннем этапе развития изоляторов эта конструкция подачи однонаправленного потока воздуха стала нормой, которая сохраняется до сих пор, хотя в настоящее время обсуждается возможность использования турбулентного потока.

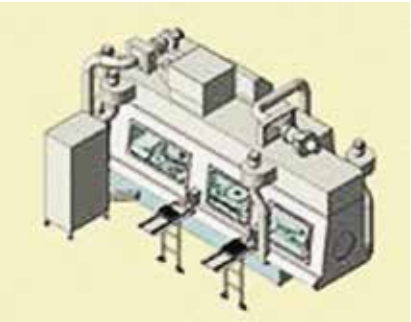


Рис. 6. Воздуховод для возврата воздуха из изолятора в камеру статического давления

Рис. 7. Изолятор для наполнения шприцев с секциями сборки с поршнями, контроля и маркировки

В изоляторах для передачи стерильной продукции или оборудования в линию наполнения/изолятор во многих случаях использовался и используется турбулентный поток с фильтрами в каркасе или в виде картриджей.

Основное внимание уделялось микробиологической чистоте внутри изолятора, поскольку было показано, что после проведения аттестованного процесса деконтаминации микроорганизмы отсутствовали на всех поверхностях, обработанных химическим средством.

В результате появились рекомендации PIC/S [1], согласно которым наличие 1 КОЕ (колониеобразующей единицы) внутри «стерилизованного» изолятора считалось недопустимым и требовало проведения тщательного расследования. Рекомендации PIC/S также касались оценки микробиологической чистоты без помещения контрольных приборов в изолятор.

Использование однонаправленного потока внутри «герметичного корпуса» потребовало возврата воздуха к фильтрам с незначительной подготовкой воздуха, поступающего из окружающей среды. Системы возврата воздуха различались по форме, размерам и сложности. В некоторых случаях они могли сниматься для проведения очистки. Как правило, возврат воздуха шел через примыкающую к полу часть линии наполнения, где имелись отверстия, и далее поднимался к камере статического давления над HEPA фильтрами по воздуховодам снаружи изолятора.

Затем была разработана сложная система возврата через узкое пространство между двойными стенками окон изолятора или его дверей, позволявшая возвращать воздух в камеру статического давления. Благодаря этому в значительной степени системы возврата воздуха оказались ненужными, и внешний вид изолятора стал более привлекательным.

Важным процессом является очистка изолятора от средств для дезинфекции и стерилизации, например, смесей надкусусной кислоты и перекиси водорода, а в дальнейшем перекиси водорода в виде пара, аэрозоля или ультразвукового тумана. На рис. 7 показан типовой изолятор с линией наполнения в шприцы.

Конструкция изоляторов (как из гибких материалов, так и в жестком исполнении) была приспособлена к работе в непрерывном процессе получения продукта в стерильных условиях. Например, изолятор может стыковаться с:

– сухожаровым туннелем, позволяя подавать апирогенные первичные материалы (флаконы, бутылки, детали шприцев) непосредственно в линию наполнения;

– электронно-лучевым туннелем, от которого трубки шприцев идут в линию наполнения. Такие туннели служат для деконтаминации трубок шприцев;

– автоклавом для передачи стерильных сред в изолятор для контроля стерильности, стерильных деталей линии наполнения, контактирующих с продуктом, или стерильных упаковочных материалов;

– лиофильными сушилками, стыкуемыми с изолятором линии наполнения, для асептической передачи частично укупоренных флаконов в лиофильную сушилку и затем из нее для укупорки и герметизации. Эта технология потребовала решения проблемы вмешательства оператора. Появились автоматические системы загрузки/выгрузки, а для ручных операций

использовались полукостюмы. На рис. 8 и 9 показана лиофильная сушилка, соединенная с изолятором, имеющим полукостюм.

Узел стыкования лиофильной сушилки с изолятором линии наполнения стал очень сложным и в некоторых случаях предусматривается полная автоматизация процессов загрузки/выгрузки.

После изолятора линии наполнения могут добавлять, в зависимости от продукции, установки контроля на содержание механических частиц, маркировки и упаковки в коробки. Для шприцев нужен узел сборки с поршнем. На рис. 7 показана последовательность изоляторов для контроля, сборки поршня, упаковки в блистеры и пр.

Некоторые системы изоляторов стали исключительно большими (рис. 10 и 11).

Для асептического наполнения во флаконы существует большое количество комбинаций изолятор/линия наполнения. На рис. 12 показана типичная современная система производства фирмы Metal+Plastic (Optima), Германия.

Для асептического производства цитотоксический препаратов, включая их приготовление и анализ, также применяют полный комплекс изоляторов, включая передачу на наполнение. Готовый продукт проходит фильтрацию с перемещением в асептических условиях в стерильные передвижные резервуары и последующим асептическим соединением с изолятором линии наполнения (рис. 13).

Производство радиоактивных препаратов и изоляторы

С появлением атомной промышленности изоляторы стали применяться для защиты оператора от радиации. Они получили название «горячие камеры» и служили для работы с радиоактивными материалами (рис. 14).

Как упоминалось в предыдущей статье из этой серии, фирма La Calhene вначале работала в основном для атомной промышленности Франции над системами удаленного обращения с оборудованием и устройствами передачи.

Изоляторы для асептического наполнения потребовались также с появлением методов диагностики и лечения человека с использованием изотопов (Йод^{131} с периодом полураспада 8 дней). Такая система была построена для фирмы Amerham (полностью автоматизированная система наполнения).

Рис. 8. Лиофильная сушилка с полукостюмом для загрузки/выгрузки, соединенная с технологическим изолятором

Рис. 9. Лиофильная сушилка, соединенная с изолятором – вид сзади изолятора на рис. 8

Рис. 10. (с согласия Agalloco & Associates)

Рис. 11. Фрагмент комплекса длиной 46 м для наполнения во флаконы с более чем 60 передаточными портами (с согласия MSD, Риом, Франция/Getinge La Calhene)

Рис. 12. Система изоляторов/линия наполнения Optima (Metall+Plastic)

Рис. 13. Комплекс изоляторов для различных целей (с согласия Pierre Fabre, Франция)

Рис. 14. «Горячая камера» в виде изолятора (с согласия Isotope Technologies Dresden)

Рис. 15. Изолятор для приготовления Технеция^{99m} (Envair)

Рис. 16. Робот с двумя руками в изоляторе (с согласия Agalloco & Associates)

Рис. 17. Оператор и робот с двумя руками (с согласия Agalloco & Associates)

В дальнейшем появились мини-изоляторы для производства препаратов, используемых в ПЭТ-диагностике (позитронно-эмиссионной томографии), в соответствии с требованиями GMP к асептическому производству и работающие при отрицательном давлении.

Примером может служить производство изотопа Технеция^{99m}, который широко применяется для диагностики заболеваний и имеет период полураспада 6 часов. Типичный изолятор с отрицательным давлением для асептического производства этого продукта показан на рис. 15. Уровень радиации от него таков, что обычное стекло или пластик служат достаточной защитой.

Наиболее важным фактором применения изоляторов в асептическом производстве является передача стерильных материалов в стерильный изолятор и из него без нарушения стерильности.

Если изолятор работает под избыточным давлением, то отверстие на выходе из изолятора может быть лишь не намного больше размеров единицы продукции. Иногда это отверстие называют «мышиной щелью» и для предотвращения проникания загрязнений внутрь изолятора достаточной защитой считается поток воздуха, направленный из изолятора наружу. Но некоторые производители устанавливают небольшую ламинарную зону над отверстием в качестве дополнительной защиты.

Перчатки считались обязательным элементом на протяжении всей истории изоляторов и закрытых технологий. Для них использовались различные материалы. В настоящее время наиболее распространены материалы хайпалон и неопрен, устойчивые к различным «стерилизующим» средствам.

В то же время перчатки являются проблемными элементами, поскольку стерильность изолятора может быть нарушена из-за «булавочных отверстий» и незначительного износа. Для контроля целостности перчаток перед использованием существуют различного типа устройства.

В одном из отчетов было отмечено, что хорошо подготовленный оператор лучше обнаруживает дефекты, чем контрольное оборудование. Это указывает на необходимость специальной подготовки операторов для работы с изоляторами.

Поскольку перчатки потенциально опасны в плане нарушения стерильности, в США и Японии разработаны роботизированные системы для выполнения манипуляций в изоляторе. Такие «бесперчаточные изоляторы» являются следующим этапом в развитии закрытых технологий (рис. 16 и 17).

Литература:

1. Isolators used for Aseptic Processing and Sterility testing, Pharmaceutical Inspection Convention & Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme: Recommendation Pl.014-3,25th September 2007.

Д-р Дуг Торогуд (Doug Thorogood) изучал микробиологию и вирусологию в Великобритании, Бельгии и США.

Он много лет занимался исследованиями в области фармации и медицины, нормативной деятельностью по контролю и обеспечению качества, а также производством. В конце 1970-х годов он начал работу над изоляторами и с того времени разработал много материалов по конструированию, испытаниям и эксплуатации изоляторов для контроля стерильности и асептического наполнения в 19 странах. Он является специалистом по очистке и обработке изоляторов, а также чистых помещений и больниц.

cleanzone

Выставка
и конференция
по чистым
помещениям

International trade fair and congress for cleanroom technology
27 + 28. 10. 2015 Frankfurt am Main

Франкфурт-на-Майне, Германия
27 - 28 октября 2015 г.

Vision.
Innovation.
Expertise.

messe frankfurt

www.cleanzone.messefrankfurt.com

Учебный семинар АСИНКОМ по правилам GMP и технике чистых помещений

Москва, 22 – 24 сентября 2015 г.

Семинар проводится ООО «Инвар-проект» на методической основе АСИНКОМ.

АСИНКОМ и ООО «Инвар-проект» аккредитованы Международным советом по обучению в области чистых помещений – ICEB. Участникам семинара, посещавшим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75% контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICEB, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICEB http://www.icccs.net/index.php/iceb/courses и АСИНКОМ (при согласии участника).

Будут рассмотрены актуальные вопросы правил GMP и техники чистых помещений, в т. ч.:

– Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств по приказу Минпромторга РФ от 14.06.2013 № 916, ГОСТ Р 52249–2009 (правила GMP);
– обеспечение качества, документация;
– инспектирование производств на соответствие GMP в ЕС и США;
– проектирование и монтаж производств с чистыми помещениями, типичные ошибки;
– классификация и принципы построения чистых помещений, основные стандарты;
– конструкции чистых помещений, монтаж, испытания и эксплуатация;
– фильтры очистки воздуха, системы вентиляции и кондиционирования;
– производство субстанций;
– производство стерильных лекарственных средств;
– производство нестерильных лекарственных средств;
– испытания чистых помещений;
– приборы и методы контроля чистоты воздуха и жидкостей;
– подготовка воды;
– чистота воздуха в больницах;
– аттестация (валидация) процессов и оборудования по требованиям GMP и другие вопросы.

Преподавание ведут специалисты, имеющие многолетний опыт разработки нормативных документов, проектирования и строительства предприятий фармацевтической, электронной промышленности и больниц, аттестации (аудита) производств на соответствие требованиям GMP и стандартов на чистые помещения.

Участникам семинара будут выданы:

– книга А. Е. Федотова «Основы GMP»;
– книга А. Е. Федотова «Производство стерильных лекарственных средств»;
– приказ Минпромторга РФ от 14.06.2013 № 916;
– материалы к лекциям;
– журналы «Технология чистоты».

Стоимость участия одного человека 29000 руб. без экзамена на сертификат ICEB, с экзаменом – 34000 руб., независимо от его результата.

Счет или Договор высылаются по запросу.

Заявку на участие в семинаре просим направлять по электронной почте: mail@asincom.info.

В заявке следует указать фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, телефон, факс и адрес электронной почты.

Место проведения семинаров: г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, Институт «Биохиммаш», (станция метро «Войковская»). Схема проезда высылается после оплаты.

При отказе от участия в семинаре после 14.09.2015 г. оплаченная сумма не возвращается.

Программа учебного семинара АСИНКОМ по правилам GMP и технике чистых помещений

	22 сентября, вторник	
09.30 – 10.00	Регистрация участников семинара	
10.00 – 12.00	Основы Правил GMP. Нормативные документы. Приказ Минпромторга РФ от 14.06.2013 г. № 916. ГОСТ Р 52249–2009 (GMP). Структура правил GMP. Обеспечение качества. Правила GMP и стандарты ИСО. Анализ рисков. Ведение документации. Основные требования, типовые формы, опыт работы.	Федотов Александр Евгеньевич, докт. техн. наук, президент АСИНКОМ, генеральный директор ООО «Инвар-проект», председатель технического комитета по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты»
12.00 – 12.45	***Обед***	
12.45 – 14.15	Аттестация (испытания) процессов и оборудования. Критические процессы и оборудование. Аттестация процессов очистки оборудования. Очистка (CIP) и стерилизация (SIP) на месте.	Федотов А. Е.
14.15 – 14.30	***Перерыв***	
14.30 – 16.30	Производство стерильных лекарственных средств. Испытания (аттестация) стерилизаторов и оборудования для производства твердых форм. Аттестация аналитических методов и асептических процессов наполнения.	Федотов А. Е.
	23 сентября, среда	
09.00 – 10.30	Основы технологии чистоты. Классификация чистых помещений по Fed. Std 209D, ГОСТ ИСО 14644-1 и GMP. Принципы построения чистых помещений.	Федотов А. Е.
10.30 – 10.45	***Перерыв***	
10.45 – 12.00	Фильтры очистки воздуха. Требования к чистым помещениям в производстве лекарственных средств, в электронной, космической промышленности, больницах и др.	Федотов А. Е.
12.00 – 12.45	***Обед***	
12.45 – 14.15	Методы получения воды очищенной, для инъекций и деионизованной. Распределение и хранение воды.	Ломая Татьяна Леонидовна, зам. директора ЗАО «Медиана-фильтр»
14.15 – 14.30	***Перерыв***	
14.30 – 16.00	Проектирование производств. Состав проекта. Задание на проектирование и технические условия. Стадии разработки и согласование проектов. Концепция (принципиальные решения) проекта. Технологический раздел – основа проекта.	Якухина Вера Дмитриевна, главный технолог ООО «Инвар-проект»
16.00 – 16.15	***Перерыв***	
16.15 – 17.30	Практические примеры планировочных решений. Аттестация проектов. Типичные ошибки при проектировании. Особенности проектирования производств в различных отраслях.	Якухина В. Д.
	24 сентября, четверг	
9.00 – 10.30	Конструкции чистых помещений. Отделочные работы. Монтаж чистых помещений. Протоколы чистоты.	Капусняк Владимир Анатольевич, рук. проектного бюро ООО «Инвар-проект»
10.30 – 10.45	***Перерыв***	
10.45 – 12.00	Системы вентиляции и кондиционирования. Испытания (аттестация) чистых помещений.	Федотов А. Е.
12.00 – 12.45	***Обед***	
12.45 – 14.15	Экономия энергии в чистых помещениях. Эксплуатация чистых помещений. Гигиена и поведение персонала. Уборка чистых помещений. Счетчики частиц в воздухе и другие приборы контроля чистых помещений.	Федотов А.Е.
14.15 – 14.30	***Перерыв***	
14.30 – 16.00	Одежда для чистых помещений. Порядок переодевания при входе в чистые помещения. Подготовка технологической одежды. Прачечные. Счетчики частиц в парентеральных растворах. Анализаторы общего органического углерода в воде.	Якухина В. Д. Федотов А.Е.
16.00 – 17.00	Контрольная работа в форме теста. Участникам семинара, посещавшим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICEB (International Cleanroom Educational Board – Международный Совет по обучению в области чистых помещений). **Вручение свидетельств**	

Учебный семинар по технике чистых помещений

Москва, 23 – 24 сентября 2015 г.

Семинар проводится ООО «Инвар-проект» на методической основе АСИНКОМ.

АСИНКОМ и ООО «Инвар-проект» аккредитованы Международным советом по обучению в области чистых помещений – ICEB. Участникам семинара, посещавшим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75% контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICEB, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICEB http://www.icccs.net/index.php/iceb/courses и АСИНКОМ (при согласии участника).

Будут рассмотрены актуальные вопросы техники чистых помещений, в том числе:

– классификация и принципы построения чистых помещений, основные стандарты;
– проектирование производств с чистыми помещениями, типичные ошибки;
– монтаж чистых помещений, протоколы чистоты;
– фильтры очистки воздуха;
– системы вентиляции и кондиционирования;
– испытания чистых помещений;
– эксплуатация чистых помещений;
– экономия энергии в чистых помещениях;
– приборы контроля чистоты воздуха и жидкостей;
– подготовка воды.

Преподавание ведут специалисты, имеющие многолетний опыт разработки нормативных документов, проектирования, строительства и испытаний чистых помещений в различных отраслях.

Участникам семинара будут выданы:

– ГОСТ ИСО 14644-1–2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистых помещений»;
– ГОСТ Р ИСО 14644-3–2007 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний»;
– материалы к лекциям;
– журналы «Технология чистоты».

Стоимость участия одного человека 23000 руб. без экзамена на сертификат ICEB, с экзаменом – 28000 руб., независимо от его результата.

Счет или Договор высылаются по запросу.

Заявку на участие в семинаре просим направлять по электронной почте: mail@asincom.info.

В заявке следует указать фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, телефон, факс и адрес электронной почты.

Место проведения семинаров: г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, Институт «Биохиммаш», (станция метро «Войковская»). Схема проезда высылается после оплаты.

При отказе от участия в семинаре после 14.09.2015 г. оплаченная сумма не возвращается.

ООО «Инвар-проект» проводит аттестацию проектов производств с чистыми помещениями, включая разделы:
– технологический;
– вентиляция и кондиционирование;
– конструкции чистых помещений.

Международный симпозиум ICCCS по контролю загрязнений
17 – 25 сентября 2016 г.
Сан-Пауло, Бразилия

BRASIL

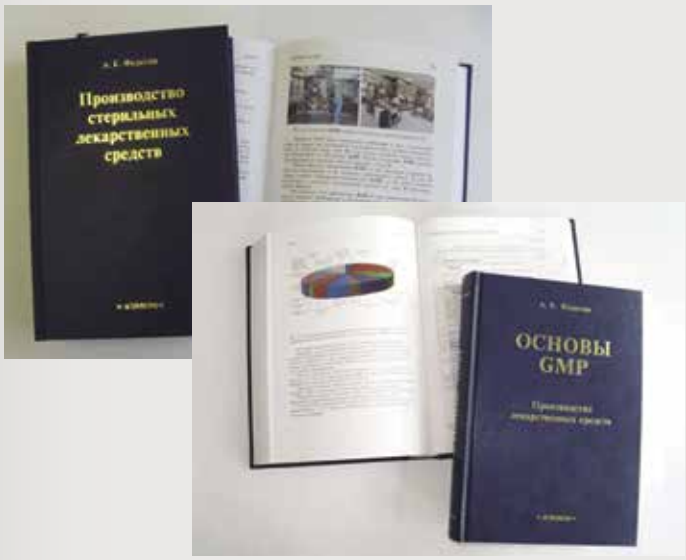
Sensational!

Обучение

ООО «Инвар-проект» аккредитован ***Международным советом по обучению в области чистых помещений*** (International Cleanroom Educational Board – ***ICEB***) на право проведения учебных семинаров «Техника чистых помещений» с выдачей сертификата ICEB.

Семинары проводятся в Москве и с выездом на предприятия (программа семинара дана на сайте АСИНКОМ www.asincom.info).

Мы ежегодно выступаем на международных конференциях и заседаниях по острым вопросам нашего дела.



Международные награды

Президент АСИНКОМ Александр Евгеньевич Федотов удостоен почетной ежегодной награды Научного общества в области фармации здравоохранения («The Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society» (PHSS), Великобритания) за публикацию «Разработка российского стандарта на чистоту воздуха в больницах»

Директор фирмы ООО «Инвар-проект», А. Е. Федотов, доктор технических наук, представитель России в Международном техническом комитете ИСО/ТК 209, автор ряда книг:

- «Основы GMP», 2012 г.,
- «Производство стерильных лекарственных средств», 2012 г.,
- «Чистые помещения», 2003 г.,
- «Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare», издательство EUROMED communications Ltd, Англия. Две главы этой книги подготовлены А.Е. Федотовым (гл. 4 «Design and construction on pharmaceutical cleanrooms» и гл. 6 «Cleanrooms in hospitals».

Он является Президентом Общероссийской общественной организации Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) и главным редактором журнала «Технология чистоты».

АСИНКОМ является разработчиком более чем 60-ти стандартов, в т. ч. ГОСТ Р 52249 (правила GMP).

ООО «Инвар-проект», Россия, 127299 Москва ул. Клары Цеткин, 4
Тел: (495) 777 72 31, (499) 156 28 98
www.invar-project.ru
E-mail: admin@invar-project.ru

111524, Москва, ул. Электродная, д. 9, стр. 1
Тел.: (495) 956-66-74, факс: 956-15-72
E-mail: klm.info@gea.com

WWW.geagkm.ru

GEA система комплексного решения чистых помещений

GEA международный концерн, является лидером в области комплексного обеспечения специальных требований, предъявляемых к чистым помещениям (в том числе – требований МЗ РФ). На группе заводов GEA производится вся линейка элементов для оборудования чистых помещений:

Система кондиционирования воздуха

- центральный кондиционер медицинского исполнения типа AT-plus, (17 типоразмеров от 1500 до 200000 м³/час) панельно-каркасного типа со всеми необходимыми аксессуарами изготавливается всегда под заказ.
- чиллер или компрессорно-конденсаторный агрегат для производства холода
- система автоматики

Система трехступенчатой фильтрации

- первые две ступени – карманные фильтры типа MULTISAC (EU3-EU9) встроены в кондиционирующую установку.
- третья ступень HEPA/ULPA-фильтры встроена непосредственно в потолок чистого помещения GEA с помощью воздухораспределителей CGF.

Ограждающие конструкции чистых помещений

Номенклатура ограждающих конструкций GEA отвечает перечисленным требованиям и имеет широкий спектр:

- стеновые самонесущие сэндвич-панели из пенополиуретана или минеральной ваты (в зависимости от требуемой степени огнестойкости).
- двери (распашные, раздвижные, застекленные, автоматическим открыванием и т.д.)
- окна (стекольные панели)
- потолки (легкие, кассетные, панельные) в том числе, позволяющие организовать «ламинарное поле» в зоне технологического процесса.
- передаточные материальные шлюзы-боксы (активные и пассивные)
- светильники для чистых помещений PURO-GEA

Решение каждого проекта осуществляется комплексно по индивидуальному проекту, тем самым минимизируя затраты Заказчика, исключая ненужную «избыточность» и снижая общую цену проекта.

На всё оборудование GEA есть гигиенические заключения МЗ РФ и сертификаты ГОСТ.