ISSN 0869-5318

АСИНКОМ

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 2/2021

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

Новое издание книги А. Е. Федотова «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ», 528 с., 2021 г.

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

Вы находитесь в поисках партнера по борьбе с контаминацией?

Мы ваше лучшее решение!

Мы предлагаем индивидуальные решения для Чистых Помещений: комплексные услуги по аренде текстильных изделий и услуги специализированной прачечной по обработке одежды, систем уборки, очков, обуви и многоразовых ковриков для Чистых Помещений.

+7 499 3942958 | www.elis.com

Your contamination control partner

elis CLEANROOM

№ 92 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
А. В. Дроздова
Т. Л. Ломая
П. В. Нагорный
О. В. Проволович

Ответственный за выпуск
К. С. Исакова

Адрес АСИНКОМ
127299 Россия,
г. Москва,
ул. Космонавта Волкова,
д. 10, стр. 1, офис 510

Тел.: (495) 777-72-31

E-mail: mail@asincom.info

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

Предпечатная подготовка и полиграфическое сопровождение ООО «Красногорская типография»

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

Технология чистоты

№ 2/2021

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ИНФОРМАЦИЯ
Предприятия, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ 2

INFORMATION
Companies on ASENMCO information services 2

ЮБИЛЕЙ АСИНКОМ
АСИНКОМ исполняется 30 лет 3

ANNIVERSARY OF ASENMCO
ASENMCO turns 30 3

ГЛАВНАЯ ТЕМА
А. Е. Федотов
Стерилизация медицинских изделий 7

1. Различия в стерилизации медицинских изделий и лекарственных средств 7

2. Стерилизация наборов для крови – нерешенная проблема 11

3. Основы процессов стерилизации 14

MAIN FEATURE
A. Fedotov
Sterilization of medical devices 7

1. Differences in sterilization of medical devices and medicines 7

2. Sterilization of blood bag systems is an unsolved problem 11

3. Basics of sterilization processes 14

СТАНДАРТИЗАЦИЯ
Р. Гиббонс
Стандарт ИСО 14644-16 «Экономия энергии в чистых помещениях и устройствах очистки воздуха» 19

STANDARDS
R. Gibbons
Energy efficiency in cleanrooms and clean air devices: ISO 14644-16 19

ПЕРЕДОВЫЕ ФИРМЫ
Ч. Борги
A UNO TEC – интеллектуальные автоматические установки для производства расходных материалов для инфузий и гемодиализа 22

О компании PADANA CLEANROOM SRL ... 26

LEADING COMPANIES
C. Borghi
A UNO TEC – intelligent automatic installations for the manufacture of consumables for infusion and hemodialysis 22

About PADANA CLEANROOM SRL 26

ОБУЧЕНИЕ
Программа семинара «Основы GMP. Техника чистых помещений» 22 – 24 июня 2021 г. 29

TRAINING
Program of the seminar «GMP Basics. Cleanroom technology» 22 – 24 June 2021 29

НОВАЯ КНИГА
А.Е. Федотов
«Чистые помещения», 2021 г. 30

NEW BOOK
A. Fedotov
«Cleanrooms», 2021 30

Редакция приглашает специалистов публиковать свои статьи на актуальные темы по проблемам правил GMP и техники чистых помещений. Приглашаем поставщиков оборудования и конструкций, проектные и конструкторские фирмы размещать рекламу на страницах журнала.

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 2021 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «НВЦ «Агроветзащита С-П» ООО «АВЗ С-П»	129329, г. Москва, Игарский проезд, д. 4, стр. 2 Т. 8 (800) 700-19-93, +7 (495) 729-41-64 admin@vetmag.ru, www.vetmag.ru	Разработка, производство лекарственных препаратов для ветеринарного и медицинского применения, косметических средств, кормовых добавок и биологически активных добавок
ООО «АРКТОС»	196240, Россия, г. Санкт-Петербург, 6-й Предпортовый проезд, д. 4 Т. (812) 329-53-68, (812) 324-70-08 contact@arktos.ru, www.arktoscomfort.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ООО «Строительно-Монтажная Компания «Артель»	390026, г. Рязань ул. Стройкова д. 37, 141070, г. Королёв ул. Ленина д.10/6 офис 25 Т. 8 800 222 68 86, info@zastroy.ru, www.artelcr.ru	Проектирование и строительство промышленных зданий и производств любой сложности с гарантией конечной цены. Проектирование и строительство чистых помещений любой сложности. Проектирование и строительство легкосбрасываемых конструкций
ООО "Балтфармацевтика"	238420, Калининградская обл., г. Багратионовск, ул. Коммунальная, д. 2 Т. (4012) 310-369 info@ecobaltic.com, www.ecobaltic.com	Производство фармацевтической продукции. Управляющая компания индустриального парка «Экобалтик»
ООО "Балтинжиниринг"	197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, лит. А, ком. 202 (ч.п. 1-Н) Т. (812) 320-03-53 info@baltengineering.com, www.baltengineering.com	Технологическая проектная и инжиниринговая компания. Компания создана для разработки технологий химического синтеза «под ключ», проектной документации для фармацевтических, химических и пищевых производств. Особое направление компании – разработка микрореакторных технологий, проектирование и поставка автоматизированных микрореакторных установок
ООО "Белла"	140300, Московская обл., г. Егорьевск, ул. Промышленная, дом 9 Т. (496) 404-83-70 www.bella-tzmo.ru, www.tzmo.com.pl	Производство изделий медицинского и гигиенического назначения
ООО «Берендсен»	109316, г. Москва, Волгоградский проспект 42, корп. 5 Т. (499) 394-29-58 info@berendsen.ru, www.berendsen.ru	Сервисное обслуживание по подготовке одежды всех видов промышленной деятельности, включая чистые помещения (стирка, стерилизация)
ООО «ВИК – здоровье животных»	140051, Московская обл., Люберецкий р-н, пос. Красково, Егорьевское шоссе, д. 3А Т. (495) 777-60-85, ф. (495) 221-06-17 info@vicgroup.ru, www.vicgroup.ru	Разработка и производство ветеринарных препаратов
ГК Воздушные фильтры ООО «Фильтрационные технологии»	Адрес для получения корреспонденции: 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр. 2 Т. (495) 789-82-20, office@filters.ru, www.filters.ru	Производство фильтров очистки воздуха, оборудования для систем вентиляции и кондиционирования, монтаж, сервис
ООО «ВОСТОК ПОСТ» Аналитический центр валидации и измерений	456320, Челябинская обл., г. Миасс, Тургоякское шоссе, д. 3/21-1 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, чистых зон и чистых помещений, проверка боксов микробиологической безопасности на защитную эффективность, замена фильтров и ремонт боксов
ООО «ДЕАКСО РУС» ООО «DEAXO»	115432, г. Москва, пр-т Андропова, д. 18, корп. 5, этаж 11 Т. (495) 133-10-75, ф. (499) 346-48-38 info.rus@deaxo.com, www.deaxo.ru	Генеральное проектирование и генеральный подряд, строительство, чистые помещения «под ключ», BIM – проектирование, создание высокотехнологичной инфраструктуры, комплексные решения по созданию предприятий микроэлектроники, фармацевтики, солнечной энергетики, пищевых производств и производств мед. изделий, оборонной, космической и авиационной промышленности
ООО «ФЗ Иммунолекс»	105318, г. Москва, ул. Мироновская, д. 33, стр. 27 Т. (495) 739-52-97, (495) 739-52-03, ф. (495) 234-46-99 info@derinat.ru	Производство лекарственных средств
ООО «ИНФАМЕД К»	238420, Калининградская обл., Багратионовский р-н, г. Багратионовск, ул. Коммунальная, д. 12 Т. (4012) 31-03-66, secretary@infamed-k.ru	Производство лекарственных средств
АО НПК «Медиана-Фильтр»	105318, г. Москва, ул. Ткацкая, д. 1 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 «МОДУЛЬ»	603122, Нижегородская обл., г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 199, оф. 31 Т. (831) 262-11-30, доб. 1 info@cleanmodule.ru, www.cleanmodule.ru	Генеральное проектирование и генеральный подряд комплексов чистых помещений «под ключ», создание инженерных сетей и коммуникаций для чистых помещений: от проектирования до аттестации, собственное производство ограждающих конструкций для чистых помещений, обвязка ТХ оборудования
ООО «ПРОФИТ ФАРМ»	123154, г. Москва, б-р Генерала Карбышева, д. 8, стр. 4 Т. (495) 664 27 89, info@profitpharm.ru, www.profitpharm.ru	Производство лекарственных средств
ООО НПП «Технофильтр»	600016, г. 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
ООО «Чистые технологии»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д.10, стр. 1, офис 507 Т. (495) 777-72-31 admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru	Проектирование производств с чистыми помещениями. Поставка оборудования для чистых помещений
ООО «ФармИнжиниринг»	105082, г. Москва, Рубцовская набережная, д. 3, стр. 1 Т. (495) 215-00-51 info@ph-e.ru, www.ph-e.ru, www.pharm-engineering.ru	Проектирование, производство и монтаж чистых помещений для различных отраслей промышленности
АО «Фильтр»	249855, Калужская обл., Дзержинский р-н, пос. Товарково, Промышленный мкр., д. 1 Т./ф. (48434) 4-10-10 filtr@ftov.ru, glb@ftov.ru, 41010@ftov.ru, www.ftov.ru	Производство воздушных фильтров, фильтрующих элементов и оборудования для очистки жидкостей, а также элементов ограждающих конструкций чистых помещений
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 и пылеуловителей для различных областей применения

Федотов А.Е.,
президент АСИНКОМ

АСИНКОМ исполняется 30 лет

В мае 1991 г. была учреждена общественная общероссийская организация Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений – АСИНКОМ.

В ту пору государство прекратило финансировать развитие передовой техники и технологии, научно-технический прогресс в стране был искусственно остановлен. Ранее принадлежавшая государству функция обеспечения информацией и разработки нормативных документов была утрачена.

За рубежом эти функции выполняют профессиональные общественные организации. Поэтому мы, специалисты разных отраслей, обратились к зарубежному опыту и пришли к решению о необходимости создания такого общества у нас.

Инициаторами создания АСИНКОМ были специалисты в области чистых помещений электронной, радиотехнической, приборостроительной, атомной и медицинской промышленности. Сразу же были поставлены основные задачи АСИНКОМ:

– разработка стандартов;

– информационная и издательская деятельность;

– проведение конференций и семинаров, обучение специалистов;

– международная работа.

Стандартизация

Первым шагом было создание российского стандарта по чистым помещениям ГОСТ Р 50766–95 «Помещения чистые. Классификация. Методы аттестации. Основные требования». Стандарт ввел единую классификацию чистых помещений. До него, в прежние годы в стране действовали несколько разных классификаций. Оборонные отрасли представляли собой закрытые структуры, работали по своим отраслевым стандартам и очень мало общались друг с другом.

Принятие ГОСТа означало конец межотраслевым барьерам в технике чистых помещений. Помимо классификации он устанавливал основные требования к чистым помещениям и методам их испытаний.

В 1993 г. в Международной организации по стандартизации – ИСО *(International Organization for Standardization – ISO)* был учрежден технический комитет ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды». Нам было поручено представлять Россию в этом комитете, и мы работаем в нем уже много лет, участвуя в разработке стандартов ИСО по своему направлению.

После принятия стандарта ИСО мы переводим его на русский язык, проводим в установленном порядке обсуждение и готовим к утверждению в качестве национального стандарта РФ.

На методической основе АСИНКОМ действует национальный технический комитет по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты».

Результатом нашей работы являются 80 ГОСТов по разным направлениям технологии чистоты и правилам GMP.

Наиболее весомыми являются:

– комплекс стандартов ГОСТ Р ИСО 14644 по чистым помещениям;

– введение в России правил GMP Евросоюза в качестве ГОСТ Р 52249 «Производство и контроль качества лекарственных средств» (прямой перевод правил GMP ЕС), который был впервые утвержден в 2004 г.; в 2009 г. вышел новый вариант стандарта с учетом внесенных в правила GMP ЕС изменений;

– ГОСТ Р 52539–2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования». Это разработка президента АСИНКОМ, выполненная на основе анализа норм европейских стран и современного состояния технологии, за которую он был удостоен престижной премии памяти Джоржа Сайкса Научного общества в области фармации и здравоохранения (PHSS, Великобритания).

– ГОСТ Р 59293–2021 «Чистота воздуха в производстве медицинских изделий». Это первый стандарт в мировой практике в данной области. Он должен инициировать большую работу по выведению производства медицинских изделий на уровень GMP для лекарственных средств.

Информационная и издательская работа

Ряд предприятий и организаций находятся на информационном обслуживании в АСИНКОМ (перечень дан на станице 2 журнала). С 1992 г. мы издаем журнал «Технология чистоты» и выпустили книги:

– «Чистые помещения» (издания 1998, 1999, 2003, 2015, 2021 гг.);

– «Основы GMP», 2012 г.;

– «Производство стерильных лекарственных средств», 2012 г.

Конференции и семинары

На ежегодных конференциях рассматриваются новые проблемы и их технические решения. В течение одного-двух дней специалисты разных отраслей могут получить самую новую информацию, обменяться мнениями и опытом.

Учебные семинары проводятся двух видов:

– в Москве в течение нескольких дней дается курс по технике чистых помещений, подготовке воды и правилам GMP;

– с выездом на предприятия, когда без ограничения числа слушателей за два дня проводится аналогичный курс с учетом потребностей предприятия.

На наших семинарах в Москве прошли обучение более 2500 специалистов. Выездные семинары проведены на многих предприятиях от Санкт-Петербурга до Новосибирска и Краснодара. Мы выезжали и в соседние страны: Украину, Беларусь, Грузию, общее число более 50.

В прошлые годы мы систематически организовывали учебно-ознакомительные поездки за рубеж, в которых приняли участие более 150 специалистов.

Международная работа

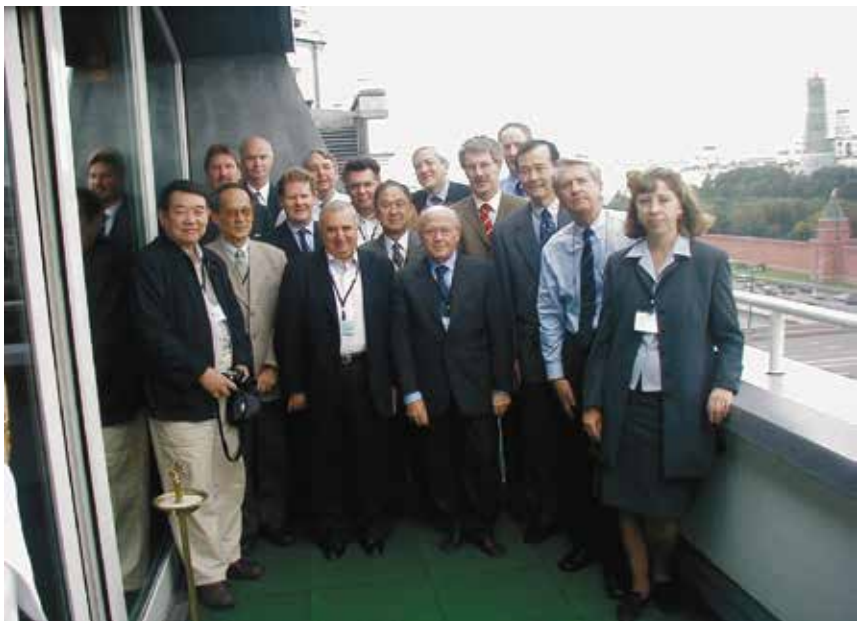
В 1993 г. на симпозиуме в Лондоне АСИНКОМ была принята в Международную конфедерацию обществ по контролю микрозагрязнений *(International Confederation of Contamination Control Societies – ICCCS),* в которую входят профессиональные организации инженеров по чистым помещениям 24 стран. Мы входим в Комитет по образованию ICCCS – *ICCCS Education Committee, IEC,* постоянно участвуем в заседаниях Советов ICCCS и IEC, выступаем с докладами на международных конференциях, участвуем в выставках, наши статьи публикуются в ведущих профессиональных журналах.

Все это не просто большая, это очень большая работа. Она оказалась возможной благодаря активному участию членов АСИНКОМ, Совета АСИНКОМ, многих специалистов и организаций.

С самого начала в качестве задачи АСИНКОМ было поставлено развитие научно-технического прогресса в своей области с целью подъема страны до мирового уровня, понимая ее как работу ***для производства*** и на ***благо потребителей.*** На словах эту декларацию приняли все. На деле кое-кто решил использовать имя АСИНКОМ для рекламных и амбициозных целей, кое-кто попытался использовать ее как рычаг для принятия нормативных документов исходя из собственных коммерческих интересов и во вред производству.

Благодаря здоровому потенциалу членов и Совета АСИНКОМ нам удалось очистить зерно от плевел и проводить в жизнь четкую политику в соответствии с декларированной задачей.

Мы приглашаем всех специалистов к участию в работе АСИНКОМ. Впереди много дел. Освоение каждого рубежа ставит новые задачи и новые цели. Нам удается достигать главного: быть на переднем крае прогресса и давать обществу полезные и перспективные решения.



Группа участников заседаний ИСО/ТК 209 и Совета ICCCS в Москве, сентябрь 2005 г.

Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений, АСИНКОМ – основные вехи

1990	Идея создания по аналогии с ассоциациями других стран. Формирование актива
Май 1991	Учредительное собрание (более 100 человек из электронной, атомной, радиотехнической, фармацевтической и других отраслей). Создание, регистрация в Минюсте РСФСР
Октябрь 1991	1-я конференция АСИНКОМ во Владимире
Сентябрь 1992	Принятие АСИНКОМ в Международную конфедерацию обществ по контролю загрязнений – *International Confederation of Contamination Control Societies – ICCCS,* Лондон, симпозиум ICCCS
1992	Начало издания журнала «Технология чистоты»
1993	Создание по инициативе ICCCS международного технического комитет ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды (*ISO/TC 209 Cleanrooms and associated controlled environments*). Представитель АСИКОМ бессменно входит в состав ТК как эксперт от Российской Федерации с правом голоса
1994	Начало проведения систематических учебных семинаров по чистым помещениям и правилам GMP в Москве и с выездом на предприятия
1995	Первый стандарт по чистым помещениям в стране, разработка АСИНКОМ
1998	Вышло первое издание книги «Чистые помещения», которое потом перерабатывалось и дополнялось: издания 2003, 2015 и 2021 гг.
2001	Начало введения в стране стандартов ИСО по чистым помещениям
2004	Президент АСИНКОМ избран президентом ICCCS (до 2006 г.)
2004	Принят ГОСТ Р 52249 «Производство и контроль качества лекарственный средств» – прямое введение в стране правил GMP ЕС. Перевод выполнен АСИНКОМ. Потребовалось 10 лет (с 1994 по 2004), чтобы преодолеть сопротивление сторонников норм с «национальной спецификой», которой нет вовсе
2007	Вручение президенту АСИНКОМ престижной ежегодной премии Британского общества наук в области здравоохранения и фармации (PHSS) за разработку российского стандарта ГОСТ Р 52539–2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования»
2012	Издание книг «Основы GMP» и «Производство стерильных лекарственных средств»
2013 и 2017	Выход в издательстве *Euromed*, Англия, книги "*Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare*", в которой главы по проектированию фармпроизводств и чистоте воздуха в больницах принадлежат АСИНКОМ
2014	Аккредитация курса по чистым помещениям Международным советом по обучению в области чистых помещений (ICEB), затем курса «Допуск к работе в чистых помещениях» с правом выдачи сертификата с логотипом ICCCS
2015; 2018 и 2019	Выступления по ключевым проблемам на конференции INTERPHEX в Нью-Йорке, США
2021	Утверждение ГОСТ Р 59293–2021 «Чистота воздуха в производстве медицинских изделий» – первого в мире стандарта на эту тему

Весь период деятельности:
- проведение ежегодных конференций по технике чистых помещений и правилам GMP;
- выступления на ведущих симпозиумах в Европе, США, Японии;
- публикации статей в международных журналах.

МЕДИАНА ФИЛЬТР

20 лет успешной работы в сфере чистых производств

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА

по GMP от российского производителя

- Собственное производство (сертификат ISO 9001)
- Монтаж чистых сред и технологических газов
- Технологии бесшовной и орбитальной сварки
- Комплектующие от ведущих производителей
- Гибкий подход к каждому проекту
- Валидация (DQ, IQ/OQ, PQ)

Чистый пар •
Вода очищенная •
Вода для инъекций •
Раздача чистых сред •
Фильтрация растворов •
Аквалаб — вода для лабораторий •
Обвязка реакторного оборудования •

АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»
Ул. Ткацкая, д. 1
105318, Москва, Россия

Тел.: +7 (495) 66-00-77-1 *(многоканальный)*
Факс: +7 (495) 66-00-77-2

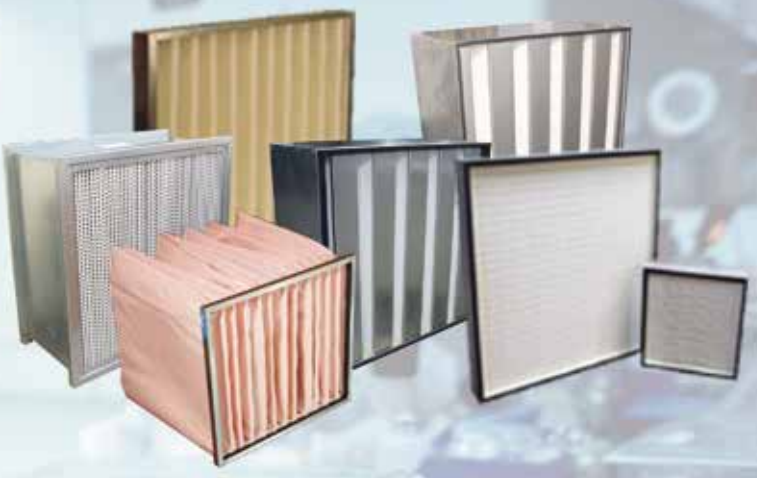
Почта: info@mediana-filter.ru
Сайт: www.mediana-filter.ru

ISPE FDA GMP

ФОЛТЕР

ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ

ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ЛЮБЫХ ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ



МОДУЛЬ ТИПА МВ
для установки HEPA фильтров

МОДУЛЬ С ВЕНТИЛЯТОРОМ ТИПА МВ-Д
для установки HEPA фильтров

ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3-U17
ГОСТ Р ЕН 779-2014, ГОСТ Р ЕН 1822-2010
фильтрующие камеры (СКФ и ССФ) для размещения карманных и складчатых фильтров

127238, Москва,
Дмитровское шоссе,
дом 46, корпус 2

+7 499 519-13-99
folter@folter.ru
www.folter.ru

Представительства:
Санкт-Петербург: (+7 812) 346-88-25
Екатеринбург: (+7 343) 286-23-54
Нижний Новгород: (+7 8312) 58-75-16
Невинномысск: (+7 865-54) 347-54
Казахстан: (+7 727) 367-29-18
Узбекистан: +998 909-249-604

Стерилизация медицинских изделий

А. Е. Федотов,
директор ООО «Чистые технологии»,
президент АСИНКОМ

Проблема организации производства медицинских изделий была рассмотрена в № 1/2021 журнала. Было показано, что нормативная база и сама организация производства медицинских изделий резко отстают от лекарственных средств, где уже много лет действуют правила GMP, ясно регламентирующие основные требования.

В мире медицинских изделий картина принципиально иная. В Европе и России конкретные требования GMP подменены общими, туманными и зачастую бессмысленными формулировками из области ИСО 9000 и ИСО 13485 (модификации ИСО 9000 для медицинских изделий). Эти псевдонормы не только бесполезны. Они вредны, поскольку подменяют целенаправленную и осмысленную работу по обеспечению качества пустыми фразами, в ущерб делу. При плохих нормативных документах трудно ожидать высокого качества продукции. Подробно эта тема будет рассмотрена в журнале № 3/2021.

Данный выпуск посвящен одной из самых важных и острых задач производства – процессам стерилизации и реальному обеспечению стерильности продукции, на этикетке которой указано «СТЕРИЛЬНО».

Требования к процессам стерилизации установлены в ряде стандартов, но проблема до конца не решена, особенно для таких изделий, как наборы для крови.

Учитывая значимость темы, автор рассмотрел ее подробно, разделив на несколько частей:

1. Различия в стерилизации лекарственных средств и медицинских изделий;

2. Проблема стерилизации медицинских изделий на примере наборов для крови;

3. Кратко об основах стерилизации.

1. РАЗЛИЧИЯ В СТЕРИЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Процессы стерилизации медицинских изделий и лекарственных средств могут существенно различаться. Это различие следует из особенностей технологии производства.

1.1 Лекарственные средства

Финишная стерилизация

Первое фундаментальное правило GMP говорит: ***все, что может быть стерилизовано в окончательной первичной герметичной упаковке, должно быть стерилизовано в ней*** (финишная стерилизация).

Предпочтительный метод – стерилизация ***влажным*** теплом (пар, паровоздушная смесь, перегретая вода). Могут применяться стерилизация сухим жаром, если стерилизация влажным теплом не годится.

Для термолабильной продукции (не выдерживающей требуемого нагрева) можно применять другие виды стерилизации (радиацией или этиленоксидом).

Все это должно обеспечить **уровень стерильности готовой продукции не хуже 10^{-6}.**

Такие процессы стерилизации хорошо отработаны за последние десятилетия, и требования к уровню стерильности выполняются надежно.

Эффективность процессов стерилизации должна подтверждаться соответствием ***физических параметров*** требованиям, гарантирующим стерильность продукции. Это **второе фундаментальное требование** правил GMP. Контроль только по биологическим или химическим индикаторам недостаточен.

Выполнение этого требования должно обеспечиваться конструкцией стерилизатора, разработкой процесса стерилизации и его аттестацией (испытаниями).

Асептическое производство

Если финишная стерилизация недопустима, то требуются асептические условия. Для ***открытых процессов*** эти требования становятся существенно жестче, чем для финишной стерилизации.

Эти требования включают сухожаровую стерилизацию флаконов и ампул или другую стерилизацию первичных упаковочных материалов, стерилизующую фильтрацию растворов, более жесткие требования к чистым помещениям, аттестации процессов и др. Несмотря на это, полностью исключить влияние человека на процесс не удается. Уровень стерильности готового продукта для открытого оборудования составляет ***не лучше 10^{-4}.***

Радикально изменить картину позволяет применение ***изоляторов,*** обеспечивающих уровень стерильности ***не хуже 10^{-6},*** т. е. сравнимый с финишной стерилизацией.

Особенности производства стерильных лекарственных средств

Производство готовых стерильных препаратов состоит, в основном, из нескольких типовых стадий: приготовление раствора, подготовка первичной упаковки, наполнение, укупорка, герметизация и др.

Эти стадии обычно не требуют большого числа персонала и ручных операций. Они хорошо приспособлены к автоматизации. Процессы производства хорошо отработаны, и заданные требования к стерильности достижимы.

1.2 Стерильные медицинские изделия

Для сложных изделий, особенно из полимерных материалов, обеспечить стерильность труднее. В их состав могут входить контейнеры с раствором и пустые контейнеры (наборы для крови), трубки, фильтры, иглы и др. Весь набор помещается в контейнер, образующий ***барьерную систему для стерилизации.***

ГОСТ Р 58162–2018 «Упаковка медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Руководство по применению ИСО 11607-1 и ИСО 11607-2»:

2.3. **барьерная система для стерилизации** (СБС) системы защиты стерильности (sterile barrier system SBS): Минимальная упаковка, которая защищает от проникновения микроорганизмов и позволяет извлечь продукт асептическим способом в момент использования.

Все, что находится внутри этой системы, должно быть стерильно.

Требование правильное.

А как его выполнить?

Приспособленность к стерилизации различных компонентов неодинакова. Полимерные контейнеры с раствором подлежат стерилизации влажным теплом. Пустые контейнеры и трубки содержат внутри воздух (который является хорошим изолятором тепла), в результате чего стерилизация влажным теплом неэффективна. Сухожаровую стерилизацию они не выдерживают, и требуется стерилизация этиленоксидом или радиацией, которые сами очень непросты и требуют особого подхода. Подробно эта проблема рассмотрена в статье шведских специалистов, опубликованной в журнале «Технология чистоты» № 2/2017 [1]. Журнал находится в открытом доступе на сайте АСИНКОМ *www.asincom.info.*

Таким образом, компоненты сложного медицинского изделия могут требовать ***разных видов стерилизации,*** а стерилизация изделия в упаковке (барьерной системе) может представлять трудность или быть ***нереализуемой вовсе.***

Это первое существенное отличие производства медицинских изделий от лекарственных средств.

Принципиально нового в этом нет ничего:

– отдельные компоненты стерилизуются пригодным для них методом;

– сборка изделия в целом, если его стерилизация в упаковке невозможна, выполняется в асептических условиях.

Казалось бы, все ясно. Ясно, но непросто.

Многие медицинские изделия требуют ***ручных операций*** (комплектация, сборка, склеивание, упаковка и др.). На одном участке могут работать десятки сборщиц. Организация асептического производства трудна и наталкивается на жесткое сопротивление.

Наличие большого числа ручных операций и трудности автоматизации – **второе** существенное отличие производства медицинских изделий. Подробно проблема рассмотрена ниже на примере производства наборов для крови.

Наверное, радикальным решением вопроса выпуска медицинских изделий является ***автоматизация сборки*** вплоть до ***безлюдных технологий***. Это требует усилий и средств.

Это требует и изменения подхода надзорных органов, и разработки соответствующих норм. Без них предприятия не пойдут на затраты добровольно, а те, кто пойдет, окажется в невыгодных конкурентных условиях из-за более высокой себестоимости продукции.

Неопределенность со стерилизацией содержится и в нормативных документах.

ГОСТ 31597–2012:
п. 6.2.2. Стерилизация

п. 6.2.2.1 Контейнер должен быть стерилизован автоклавированием или любым другим методом, ***одобренным национальным контролирующим органом*** в установленном порядке.

Вопрос: ***по какому критерию и как*** «национальный контролирующий орган» одобряет метод стерилизации? Волевым порядком?

Из текста стандарта следует именно это.

Такая постановка ***противоречит смыслу GMP.*** Требования к стерильности и методам стерилизации должны быть установлены правилами. Пользователь на их основе выбирает нужный метод стерилизации и доказывает его эффективность при испытаниях.

Есть еще одна уловка

Производители медицинских изделий и изготовители стерилизаторов ограничивают доказательство эффективности процесса стерилизации ***биоиндикаторами,*** а контроль физических параметров выполняют там, где удобно. Например, в производстве наборов для крови контроль по физическим параметрам (температуре и давлению)

применяется только для контейнеров с раствором, а в остальных случаях – по биоиндикаторам.

Это противоречит требованию правил GMP доказывать эффективность процесса стерилизации ***по контролю физических параметров,*** оставляя биоиндикаторам вспомогательную, справочную роль.

Еще одно. ГОСТ Р 58162–2018 устанавливает:

3.2.2.4 d) Этикетки должны оставаться прикрепленными к барьерной системе для стерилизации в процессе стерилизации и хранения вплоть до момента использования содержимого.

А на деле мы можем видеть, что этикетка прикреплена только к контейнерам с раствором, а производитель убеждает, что она относится к набору в целом, ссылаясь на документы.

Бывает и другое:

– этикетка прикреплена к наружной упаковке (барьерной системе для стерилизации), а стерилизуются только контейнеры с раствором;

– производитель считает избыточной стерилизацию сухих элементов (трубок, пустых контейнеров) до сборки и стерилизует влажным теплом все систему в сборе, игнорируя основы процессов стерилизации.

От разговоров пора перейти к делу. Власть должна дать четкую позицию (она сформулирована в статье выше) и навести порядок.

Подробно различие в требованиях к производству медицинских изделий и лекарственных средств рассмотрены в выпуске №1/2021 журнала. Показано, что эти требования различаются в принципе (Европа, Россия).

Для стерильных лекарственных средств требуется обеспечить и доказать эффективность стерилизации не хуже 10^{-6}, а для медицинских изделий оно выполняется далеко не всегда.

В чем смысл обеспечения стерильности растворов, если тракт их введения (трубки и др.) не имеет должной и подтвержденной стерильности?

Проблема обеспечения стерильности продукции очень непроста.

В мире лекарственных средств ею серьезно занялись 50 лет назад после гибели людей в США и Англии, которым были введены нестерильные инфузионные растворы (с этикеткой «Стерильно»). Проблему решили.

Вывод ясен. Нужно вводить правила GMP для производства медицинских изделий по аналогии с лекарственными средствами. Важным шагом в этом направлении явилось утверждение ГОСТ Р 59293–2021 «Чистота воздуха в производстве медицинских изделий». Разработчик – ООО «Чистые технологии», при поддержке Росстандарта. Подробно ГОСТ рассмотрен в № 1/2021 журнала.

Библиография

1. Р. Нистранд и Л. Нурбо. Медицинские изделия – стерилизация по контракту – важная стадия производства, выполняемая по субподряду – «Технология чистоты» № 2/2017, с.17-22.

Перевод статьи “Medical devices – Contract sterilization”, Rolf Nystrand, Lena Nurbo, журнал “Renhets Teknik” 4:2015, с. 6-11.

Книга Федотова А. Е. «Производство стерильных лекарственных средств», М. АСИНКОМ, 2012 г., 400 с.

Осталось несколько экземпляров для реализации.

Тел. (495)-777-72-31
mail@asincom.info

Книга является продолжением монографии «Основы GMP» (2012 г.) и посвящена особенностям производства стерильных лекарственных средств. Материал изложен комплексно, ясно и простым языком, без запутывания и искусственных усложнений.

В книге рассмотрены физические и биологические основы процессов стерилизации, методы обеспечения чистоты и стерильности, особенности производства различных видов продукции, методы аттестации (испытаний) критических процессов: стерилизации, фильтрации, лиофилизации и др. с практическими рекомендациями. Показано, что аттестация – это ясная процедура, для которой нужны четкие методики, оборудование и квалификация персонала. Подробно рассмотрены асептические процессы.

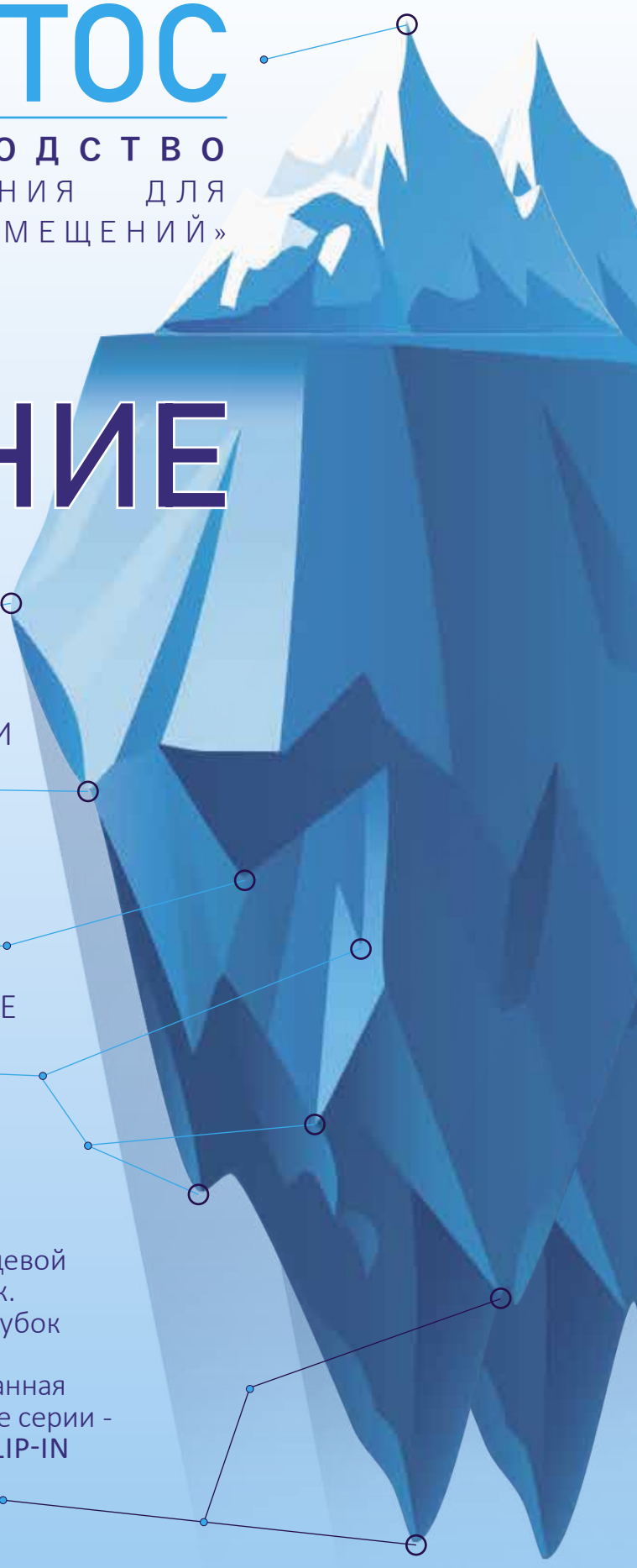
Отдельной темой являются инвазивные медицинские изделия. Для них справедливы основные принципы производства стерильных лекарственных средств.

СДЕЛАНО В РОССИИ
более 20 лет на рынке

АРКТОС

ПРОИЗВОДСТВО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ «ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ»

ЧИСТОЕ РЕШЕНИЕ



МНОГОУРОВНЕВЫЙ СИСТЕМНЫЙ КОМПЛЕКС

ФМЧ
ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ МОДУЛИ

ФБО с МКЛ
ФИЛЬТРЫ БАКТЕРИЦИДНОЙ ОБРАБОТКИ ВОЗДУХА С МОДУЛЕМ КОНТРОЛЯ ЛАМП

КВГ
КЛАПАНЫ ВОЗДУШНЫЕ ГЕРМЕТИЧНЫЕ

ВБ и ВБ М
ВОЗДУХОРАЗДАЮЩИЕ БЛОКИ С ФИЛЬТРАМИ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ:

- **8 типов** раздающих панелей
- конструктивные вариации: боковой или торцевой подвод, уменьшенная высота, угловой монтаж.
- возможность установки на подводящий патрубок герметичного или регулирующего клапана
- модернизированная серия **ВБ М**, адаптированная для потолочных систем **Armstrong**: стандартные серии - Basic и Prima, скрытые подвесные системы - **CLIP-IN**

Официальный дистрибьютер - компания «Арктика»:
В Москве: +7 (495) 981-15-15
В Санкт-Петербурге: +7 (812) 441-35-30
www.arktika.ru, www.spb-arktika.ru

АРКТОС

ВЕНТИЛЯЦИЯ
КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ
ОТОПЛЕНИЕ

arktoscomfort.ru

2. СТЕРИЛИЗАЦИЯ НАБОРОВ ДЛЯ КРОВИ – НЕРЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА

Наборы для крови – сложные изделия. Они содержат элементы, требующие разных методов стерилизации, а стерилизация всего набора в упаковке (барьерной системе для стерилизации) по требуемому критерию стерильности 10^{-6} трудна или невозможна.

2.1 Состав набора для крови

В состав изделия входят (рис. 2.1):

– контейнеры пустые;
– контейнеры с раствором;
– трубки сухие;
– трубки, увлажненные раствором (при наполнении контейнеров через трубку);
– другие элементы.

Наборы могут иметь разное число контейнеров, называемых в РФ «камерами» (двухкамерные, четырехкамерные и др.). Более точным является английский термин – *Blood Bag System (BBS)* – система контейнеров для крови или набор для крови. Эта система помещается ***в барьерную систему для стерилизации*** (упаковку).

Рис. 2.1. Набор для крови с двумя контейнерами с раствором, на которые нанесены этикетки, подтверждающие стерильность

2.2 Суть проблемы

Разные элементы системы подлежат разным видам стерилизации:

– контейнеры с раствором – влажным теплом (паром, паровоздушной смесью или перегретой водой);
– пустые контейнеры и сухие трубки стерилизации влажным теплом не подлежат, а сухожаровая стерилизация для них недопустима из-за высоких температур, и выполняется радиационная стерилизация и стерилизация этиленоксидом;
– стерилизация набора в сборе, помещенного в наружную упаковку, невозможна, так как не обеспечивает доказуемую стерильность всех элементов.

Нового здесь ничего нет.

Давно известно, что если отдельные элементы могут быть стерилизованы, а готовый продукт нет, то заключительная стадия (наполнение, сборка) должны выполняться в асептических условиях. На эту тему есть ГОСТ Р ИСО 13408-1–2000 «Асептическое производство медицинской продукции», подготовленный АСИНКОМ как прямое введение стандарта ИСО и утвержденный Росстандартом еще в 2000 г.

Но не так все просто на деле.

Сборочные операции трудоемки и до сих пор нет доступных средств автоматизации в отличие от линий наполнения или рассыпки для лекарственных средств. Поэтому промышленность и поставщики стерилизаторов прибегают к упрощениям.

Первое упрощение состоит в том, что декларируется эффективность стерилизации влажным теплом собранной системы, ссылаясь на «передовые» предприятия или зарубежный опыт. Тот факт, что пустые контейнеры, сухие трубки и вообще любые элементы, внутри которых находится сухой воздух, н***е могут быть стерилизованы влажным теплом*** в принципе, а высокие температуры сухожаровой стерилизации неприемлемы, игнорируется.

Второе состоит в уходе от контроля процесса стерилизации по физическим параметрам к контролю по биоиндикаторам.

Третья уловка заключается в декларировании эффективности стерилизации влажным теплом трубок с остатками жидкости. При этом обходится молчанием факт, что для стерилизации нужно выполнить ряд требований к следующим параметрам: давление насыщенного пара в трубке и его температура.

Допустимы ли эти упрощения?

Нет, недопустимы. Рассмотрим проблему подробнее.

Все наборы для крови выпускаются заводами как стерильные.

Но как обеспечивается стерильность?

Этикетка с надписью «СТЕРИЛЬНО» наносится на контейнер из ПВХ, рис. 2.1.

Это понятно. Контейнер с раствором можно стерилизовать влажным теплом (паром, паровоздушной смесью или перегретой водой).

А как обеспечивается стерильность системы в сборе, с трубками, фильтром и др., помещенной в наружную упаковку?

Изготовители дают потребителям информацию о якобы стерильной системе в наружной упаковке.

А что в действительности?

На наш запрос один из производителей ответил:

«На практике сначала производят сборку системы, упаковку, а затем стерилизацию».

Это означает выполнение операций в последовательности:

– изготовление контейнеров, трубок и др.;

– наполнение контейнеров раствором, где предусмотрено;

– сборка системы и герметизация;

– упаковка системы (в барьерную систему для стерилизации или наружную упаковку);

– ***стерилизация всей упаковки.***

Здесь вопрос принципиальный. Паровоздушная (паровая) стерилизация непригодна для предметов, содержащих внутри воздух (трубки, наружная упаковка и др.). Это закон (импульсное вакуумирование не рассматриваем).

Если утверждать обратное, то нужно представить протокол аттестации процесса.

Есть еще мнение, что сборку (асептическую) следует выполнять ***в месте применения.*** Мы считаем, что это неправильно. Система в сборе должна поставляться заводом-изготовителем стерильной. Это вообще уход от промышленного производства к кустарному.

Вывод:

Нужна асептическая сборка указанных двух частей изготовителем.

Это требует выполнение операций сборки и упаковки в зоне А в окружении зоны В.

Это труднее, чем для лекарственных средств, но это нужно для больного, которому трудности производителя безразличны. Нужна стерилизация с измерением физических параметров внутри стерилизуемого предмета.

Положение, когда парентеральный препарат выпускается с уровнем стерильности 10^{-6}, а медицинское изделие, через которое он вводится – с неизвестно каким, но явно меньшим, недопустимо. Это очевидный абсурд.

2.3 Информация из-за рубежа

Проблеме крови и ее препаратов посвящено много руководств и публикаций. А вопрос стерильности детально не рассмотрен.

Публикаций за рубежом для медицинских изделий почти нет, в отличие от лекарственных средств.

Одной из немногих является итальянская статья *"Moist-heat sterilization of blood bags", sterilize.it›process/sterilization-of-blood-bags.*

Автор говорит, что для наборов для крови лучшим способом является стерилизация паровоздушной смесью, так как она позволяет независимо контролировать температуру и давление. Это так, но ответа на главный вопрос: как стерилизуются сухие контейнеры и трубки, внутри которых находится сухой воздух, и как доказать эффективность их стерилизации, так и нет.

Поэтому мы обратились за разъяснением к Джузеппе Федегари – известному специалисту и генеральному директору фирмы Fedegary – одному и ведущих в мире производителей автоклавов (стерилизаторов влажным теплом).

Мы получили ответ:

"The only way to prove a correct sterilization and to develop a reliable and validatable system is a biological test" – «Единственным способом доказательства эффективности стерилизации и создания надежной и валидируемой системы является ***биологический тест».***

Но это противоречит основному принципу GMP в отношении стерилизации (правила GMP EU Guideline для лекарственных средств, приложение 1):

Стерилизация

84 Для любого процесса стерилизации следует показать (***с помощью физических измерений*** и, если возможно, биологических индикаторов) его пригодность для данной продукции и эффективность для достижения требуемых условий стерилизации ***во всех частях каждого типа загрузки.***

87 Биологические индикаторы следует рассматривать в качестве ***дополнительного метода*** контроля стерилизации.

Термическая стерилизация

90 Каждый цикл термической стерилизации должен быть ***записан в виде диаграммы «время – температура» ...***

91 Допускается использовать химические и биологические индикаторы, но ***они не должны заменять проведение физических измерений.***

Влажное тепло (пар)

...

95 ... Необходимо обеспечить ***контакт всех частей загрузки*** со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

Это требование для производства лекарственных средств действует давно, уже десятилетия.

Как оно выполняется для медицинских изделий? – Никак!

Это противоречие. Нет смысла добиваться стерильности лекарственных средств, если медицинские изделия нестерильны. Это противоречие пора разрешить.

Суть ответа г-на Федегари состоит в том, что доказательством эффективности стерилизации являются показания биоиндикаторов. Это воспринимается всеми, поскольку в нормах для медицинских изделий нет главного требования: эффективность процесса стерилизации должна быть доказана контролем физических параметров. Биоиндикаторы являются лишь вспомогательным средством.

2.4 Подведем итоги

Итак, ключевым принципом GMP является показать эффективность стерилизации измерением физических параметров. Следует также понимать основные научные принципы для разных процессов стерилизации.

Тогда мы сможем констатировать следующее для наборов для крови (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Применимость стерилизации влажным теплом для различных элементов набора для крови

Элемент набора	Применима ли стерилизация влажным теплом?	Примечания
Контейнеры с раствором	Да	–
Влажные трубки (есть остатки жидкости)	Под вопросом	Следует доказать теоретически, а затем подтвердить экспериментально измерениями физических параметров
Сухие трубки, сухие пустые контейнеры и др.	Нет	Сухие внутренние поверхности стерильных элементов являются критическими, но их нельзя стерилизовать влажным теплом, если не доказано иное

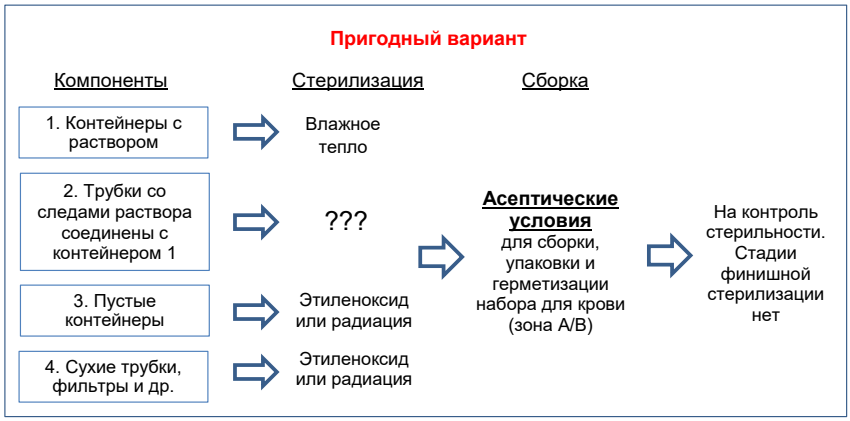


Рис. 2.2. Стерилизация наборов для крови
Стерильность набора по параметрам асептического процесса доказуема

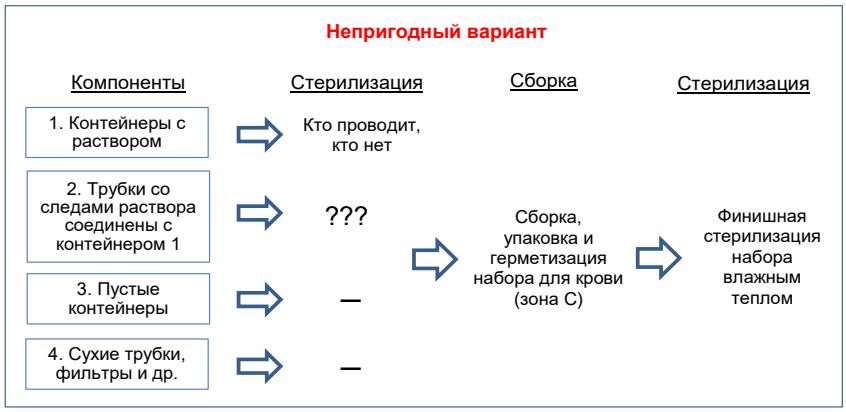


Рис. 2.3. Стерильность наборов недоказуема
(пустые контейнеры и трубки не подлежат стерилизации влажным теплом)

Сказанное иллюстрируется рисунками 2.2 и 2.3.

Основной вывод: ***не все элементы готового набора для крови в сборе могут быть стерилизованы теплом.*** Нужна **асептическая сборка предварительно стерилизованных элементов.**

Библиография

1. Р. Нистранд и Л. Нурбо. Медицинские изделия – стерилизация по контракту – важная стадия производства, выполняемая по субподряду – «Технология чистоты» № 2/2017, с.17-22.

Перевод статьи “Medical devices – Contract sterilization”, Rolf Nystrand, Lena Nurbo, журнал “Renhets Teknik” 4:2015, с. 6-11.

3. ОСНОВЫ ПРОЦЕССОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ

(из книги Федотова А. Е. «Производство стерильных лекарственных средств», 2012 г. [1])

3.1 Что такое стерильность?

Под стерильностью понимается ***отсутствие живых микроорганизмов*** [2]. Для стерильных лекарственных средств стерильность должна быть гарантирована.

Как это сделать?

Есть два принципиально разных подхода:

1) сделать акцент на ***контроль качества*** (стерильности) готовой продукции;

2) построить ***технологию производства*** так, чтобы выход нестерильной продукции был исключен.

Можно ли применять ***первый подход*** в качестве основного для производства стерильных лекарственных средств?

– Нет, нельзя. Для того, чтобы доказать стерильность всей серии, нужно проверить на стерильность каждую единицу продукции. Но в этом случае вся продукция уйдет на контроль, поскольку нет методов проверки стерильности отдельной единицы готового препарата, который бы не создавал риска для его стерильности. Другими словами, проверить стерильность продукции, не нарушая целостность первичной упаковки, невозможно.

Нельзя также проверять значительную часть серии. В этом случае резко упал бы выпуск продукции, возросла ее стоимость, увеличились расходы на контроль, а гарантии стерильности все равно не было бы.

В настоящее время для больших серий продукции предусматривается контроль на стерильность 20 единиц продукции.

А что с остальными, непроверенными единицами?

Суждение об их стерильности делается на ***допущении***, что они идентичны проверенным единицам. Это всего лишь допущение, которое не основано ни на чем. В ходе производства могут происходить колебания параметров, температура в разных точках стерилизатора может отличаться, на процесс влияет персонал и пр.

В книге «Основы GMP» [3] показано, что при размере серии 10 000 флаконов и наличии в ней 100 нестерильных флаконов вероятность обнаружить нестерильный флакон равна 0,18, а не обнаружить – 0,82.

Это жуткие и абсолютно неприемлемые цифры. Увеличение контрольной выборки ничего не меняет. Есть ли выход из положения?

Да, есть. И этот выход – единственный.

Нужно идти по ***второму пути,*** т. е. организовать производство так, чтобы ***выпуск нестерильной продукции был исключен.***

Гарантировать стерильность можно только за счет правильного построения процесса стерилизации, защиты материалов и продукции на всех стадиях производства, без нарушения состава и свойств стерилизуемой продукции.

Но этого мало, нужно экспериментально доказать эффективность процессов стерилизации и средств защиты от микроорганизмов до начала производства, т. е. ***испытать*** (аттестовать) процессы стерилизации. Далее, в эксплуатации, нужен текущий контроль физических параметров, обеспечивающих стерильность продукции. Нужно так построить производство, чтобы выпуск нестерильной продукции был исключен, чтобы не было места случайностям.

Дилеммы, что лучше: контроль стерильности или гарантия стерильности, нет. Мировой опыт и законы ведущих стран требуют от производителя гарантии качества, в том числе стерильности лекарственных средств. В этом заключается смысл требований GMP.

Гарантия стерильности достигается не контролем качества готовой продукции, а технологией и организацией производства.

3.2 Эффективность процесса стерилизации

Для количественной оценки эффективности стерилизации используется специальный показатель – ***гарантированный уровень стерильности*** *(Sterility Assurance Level – SAL).* Он представляет собой вероятность того, что после стерилизации серии продукции в ней останутся жизнеспособные микроорганизмы.

Главная задача при производстве стерильных лекарственных средств заключается в надежном обеспечении стерильности не хуже этого гарантированного уровня.

Например, для стерилизации паром принят гарантированный уровень стерильности, равный 10^{-6}. Это означает, что в среднем в одном миллионе единиц стерилизованной продукции должно быть менее одного жизнеспособного микроорганизма (Европейская фармакопея, п. 5.1.1 [2] и Фармакопея Соединенных Штатов – USP (797) [4]), если условия стерилизации выполнены.

Аналогичные требования к гарантированному уровню стерильности установлены и для других процессов стерилизации (сухим горячим воздухом, радиационной стерилизации и др.)

Реальный уровень стерильности лекарственного средства для разных видов производств зависит от многих факторов. Он может быть значительно выше гарантированного уровня стерильности. Он может находиться на грани или ниже него при плохой технологии и плохой организации производства.

Процессы инактивации (гибели) микроорганизмов принято

описывать экспоненциальным законом распределения, который действует до некоторого предела, за которым вероятность выживания микроорганизмов равна нулю.

В настоящее время процессы стерилизации, т. е. динамика гибели микроорганизмов, изучены достаточно хорошо, установлены закономерности этих процессов, известны значения физических параметров процессов, при которых обеспечивается достижение гарантированного уровня стерильности.

Стерильность – обязательное, но не единственное условие. Нормативными документами установлены предельно допустимые значения содержания в парентеральных препаратах механических загрязнений, т. е. нежизнеспособных частиц.

Эффективность стерилизации зависит от чистоты материалов и наличия на поверхностях оборудования частиц или химических соединений, например, масел.

Свойства продукции и виды производств

Существуют два принципиально разных вида производства стерильной продукции (рис. 3.1):

1) производство продукции, допускающей стерилизацию в конечной форме (в окончательной упаковке, собранном виде), т. е. допускающей ***финишную стерилизацию;***

2) ***асептическое производство*** продукции, для которой такая стерилизация недопустима.

В первом случае стерилизация выполняется ***после завершения операций наполнения и герметизации*** (укупорки), т. е. стерилизуется ***готовый продукт.*** Если микроорганизмы попадут в продукт до герметизации, то при стерилизации они погибнут. К этому виду относятся тепловая стерилизация (паром, водой, горячим воздухом), стерилизация радиацией или этиленоксидом.

Продукция стерилизуется в окончательной герметичной упаковке, и ее стерильность будет сохранена до тех пор, пока не будет нарушена целостность упаковки. Продукты распада микроорганизмов после стерилизации останутся в упаковке.

Такой вид стерилизации для краткости называется финишной стерилизацией *(terminal sterilization).*

Во втором случае продукция ***не выдерживает режима стерилизации*** из-за своих свойств, например, разрушения при нагревании (препараты крови, вакцины и другие биологические препараты).

Стерильность такой продукции или материалов обеспечивается иначе: нужно не уничтожать микроорганизмы в уже герметичной окончательной упаковке, а ***не допускать*** их в упаковку (ампулу, флакон и пр.). Достигается это за ***счет стерилизующей фильтрации*** до наполнения.

Стерилизующий фильтр ***удерживает все объекты*** с размерами более 0,22 мкм: микроорганизмы, споры, продукты их распада, частицы и пр. Это достоинство метода фильтрации. С другой стороны, продукт можно фильтровать только до его наполнения в окончательную упаковку. После фильтрации, при наполнении и герметизации, продукт находится в зоне высокого риска, и требуются специальные меры, чтобы этот риск ограничить.

Такое производство называется ***асептическим.***

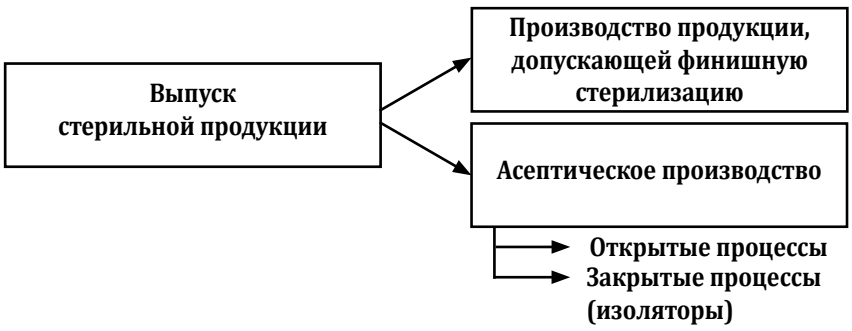


Рис. 3.1. Виды производства стерильной продукции

Производство может быть реализовано за счет ***открытых процессов*** и ***закрытых процессов*** (изолирующие технологии). Применение закрытых схем при обращении с опасными материалами является отдельной темой и здесь не рассматривается.

Общим во всех процессах является получение стерильной продукции, используя исходные и упаковочные материалы. Стадии мойки и стерилизации первичной упаковки, приготовления растворов, наполнения и герметизации имеют сходный характер для всех производств.

Производство ***с финишной стерилизацией*** имеет на конечной стадии ***барьер*** для микроорганизмов в виде стерилизатора. Вероятность появления нестерильной единицы готовой продукции должна быть ниже 10^{-6}, т. е. в 1 млн единиц в среднем должно быть менее одной единицы нестерильной продукции.

Эта вероятностная величина носит расчетно-иллюстративный характер и не означает, что допускается выпуск одной нестерильной единицы в 1 млн единиц продукции. Она служит основой для разработки и сравнения различных технологических схем. Производитель должен обеспечить стерильность всей продукции и несет за это ответственность.

В асептическом производстве барьер в виде стерилизатора отсутствует, к такому производству предъявляются более жесткие требования.

Показанные на схемах уровни стерильности для открытых процессов асептического производства основаны на требованиях

Таблица 3.1. Уровни стерильности для различных видов производств

Вид производства	Уровень стерильности готовой продукции
С финишной стерилизацией	не хуже 10^{-6}
Асептическое производство:	
– открытый процесс	10^{-4} – 10^{-5}
– закрытый процесс (изолирующие технологии)	не хуже 10^{-6}

стандартов, для закрытых – на экспериментальных данных.

3.3 Три золотых правила

Основные требования к производству стерильной продукции можно сформулировать в виде трех золотых правил:

– **Золотое правило № 1.** Все, что можно стерилизовать в окончательной герметичной упаковке, должно быть стерилизовано в ней. Лучший способ стерилизации – термическая стерилизация, которую следует применять везде, где это возможно;

– **Золотое правило № 2.** То, что нельзя стерилизовать, следует приготавливать в асептических условиях, выбирая технологию, максимально снижающую риск загрязнения продукции;

– **Золотое правило № 3.** Бионагрузка исходных и упаковочных материалов перед наполнением и бионагрузка оборудования при финишной стерилизации должны быть минимальными, а в асептическом производстве снижены практически до нуля за счет стерилизующей фильтрации растворов, сухожаровой стерилизации флаконов, ампул и пр.

3.4 Требования GMP

Требование снижения бионагрузки дано в приложении 1 к правилам GMP [5]:

– микробное загрязнение сырья и исходных материалов должно быть минимальным;

– следует принимать меры по предотвращению загрязнения готового продукта частицами (п. 76).

Продукты распада микроорганизмов и вещества, выделяемые микроорганизмами при их гибели в качестве защитной реакции, могут быть вредны для человека. Поэтому и в случае финишной стерилизации нужно всеми мерами снижать бионагрузку. Думать, что финишная стерилизация снимет все проблемы, некорректно.

Микроорганизмы – это очень разнообразный мир, который меняется и стремится выжить при самых немыслимых условиях. Для их размножения нужны три фактора:

– тепло;
– влага;
– питательная среда.

Микроорганизмы являются одноклеточными образованиями и размножаются простым делением исходной клетки. Образовавшаяся клетка (микроорганизм) делится на две через 20 мин. Таким образом, каждые 20 мин из одного микроорганизма образуются два. Теоретически через 40 мин их будет четыре, через 1 ч – восемь, через 4 ч – 4096, а через 10 ч – более одного миллиарда микроорганизмов. Теоретически – потому, что процесс размножения микроорганизмов сопровождается процессом гибели, интенсивность которого зависит от условий окружающей среды.

Микроорганизмы имеют разную форму и размеры, в среднем от 0,4 мкм до нескольких микрометров (максимум до 50 мкм). На головке булавки могут разместиться полмиллиона микроорганизмов. В воздухе микроорганизмы находятся на частицах, которые служат для них «транспортным средством», перемещаются в воздушной среде и оседают на поверхностях.

Некоторые микроорганизмы в споровой форме обладают исключительно высокой жизнеспособностью.

Пример

После возвращения с Луны американского космического корабля на тыльной стороне солнечных батарей были обнаружены споры микроорганизмов. Они выжили в жестких условиях, находясь в тени, без прямого воздействия солнечных лучей.

Сказанное наводит на мысль: а что, если произойдет мутация земных микроорганизмов, оказавшихся в открытом космосе или на другой планете и вернувшихся на Землю?

Кто-нибудь задумывается над этой проблемой?

Известны и другие примеры выживания микроорганизмов в экстремальных условиях, в т. ч. при воздействии агрессивных химических сред.

Обеспечение стерильности, тем более в массовом производстве, – непростая задача. Ниже рассмотрены принципы обеспечения стерильности для разных процессов. Не исключено, что со временем, ввиду мутации микроорганизмов, они могут быть ужесточены.

3.5 Методы стерилизации

Общие требования

В чем состоит смысл GMP для процессов стерилизации?

Во-первых, стерилизация – ***критический процесс,*** обеспечивающий ***безопасность*** лекарственного средства.

Во-вторых, нужно правильно выбрать процесс стерилизации, оборудование для стерилизации и построить весь процесс так, чтобы стерилизация дала ***требуемый эффект.***

В-третьих, нужно ***показать***, что процесс стерилизации ***действительно дает нужный***

эффект. Для подтверждения этого применяются биологические и химические индикаторы.

Стерилизация паром

Предпочтительным методом стерилизации, особенно для водных растворов, является стерилизация насыщенным паром под давлением. Европейской фармакопеей для водных растворов в качестве номинального режима принята стерилизация при температуре не менее +121 °С в течение 15 мин. Это – не догма. Могут выбираться и другие режимы.

Стерилизация сухим горячим воздухом и депирогенизация

Этот метод стерилизации может выполняться для обработки стеклянной первичной упаковки, инструментов, оборудования и отдельных видов материалов и продукции, выдерживающих высокую температуру. Для стерилизации сухим горячим воздухом в наихудших условиях требуется температура +160-170 °С, для депирогенизации (разрушения бактериальных эндотоксинов) – +250 °С.

Радиационная стерилизация

Радиационная стерилизация (стерилизация ионизирующим излучением) используется в случаях, когда продукция или материалы не допускают стерилизации теплом, но выдерживают радиацию.

Продукт подвергается воздействию ионизирующего излучения (гамма-излучения) радионуклидов, например, кобальта 60, или пучка электронов от ускорителя электронов. ***Стерилизующая доза*** (минимальная поглощенная доза, необходимая для достижения установленного уровня стерильности) должна составлять 25 кГр.

Могут быть использованы другие дозы, если они обеспечат требуемую летальность микроорганизмов (гарантиронный уровень стерильности $\leq 10^{-6}$ [2]).

Испытания процесса стерилизации должны проводиться для каждой схемы загрузки и учитывать возможные изменения этой схемы. В качестве ***дополнительного*** средства контроля, особенно при использовании ускорителей электронов, рекомендуется использовать ***биоиндикаторы***.

Радиационную стерилизацию допускается применять только при условии отсутствия ее отрицательного влияния на продукт. Требования к ней даны в ГОСТ Р ИСО 11137-1–2008 и др.

Согласно правилам GMP во время процесса стерилизации следует ***измерять поглощенную дозу*** ионизирующего излучения при помощи ***дозиметров***. Показания дозиметров не должны зависеть от мощности излучения. Дозиметры должны показывать поглощенную дозу самой продукцией. В течение времени стерилизации должна быть набрана суммарная поглощенная доза излучения.

Следует принимать меры предосторожности для предотвращения перепутывания облученной и необлученной продукции. С этой целью на каждую упаковку следует наносить индикаторы, изменяющие цвет при облучении.

Стерилизация газом (этиленоксидом)

Стерилизация газом может применяться только в случаях, когда использование других методов невозможно. Условием стерилизации газом является проникание газа во все точки материала, а затем полное удаление газа.

Поскольку газы, например, этиленоксид, токсичны, требуется доказательство снижения их концентрации и продуктов реакции ниже предельно допустимого уровня. С этой целью после завершения стерилизации материалы должны находиться в вентилируемых зонах. Этот процесс также подлежит аттестации.

В каждом цикле стерилизации следует регистрировать длительность цикла, давление, температуру и влажность в камере во время процесса, концентрацию газа и общее количество использованного газа. Эти данные должны быть включены в протокол на серию готовой продукции.

3.6 Комплекс мер по обеспечению стерильности

Этот комплекс включает в себя:

a) учет требований стерилизации при разработке продукта;

b) получение данных об исходных материалах и технологических средах (например, газах и смазочных материалах) и их микробиологический контроль;

c) контроль загрязнений в ходе технологического процесса;

d) предотвращение перепутывания производственных потоков стерилизованной и нестерилизованной продукции;

e) сохранение целостности продукции;

f) разработку процесса стерилизации;

g) систему качества, в т. ч. систему обеспечения стерильности, а именно: контроль изменений, обучение персонала, наличие письменных инструкций, контроль за выпуском продукции, плановое техническое обслуживание, анализ ошибок и предотвращение ошибок по вине человека, аттестацию (испытания), калибровку (поверку) и т. д.

Если получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам, то следует уделить особое внимание аттестации (испытаниям) и текущему контролю всего технологического процесса.

Библиография

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

2. European Pharmacopoeia.7.0. 2011.

3. Федотов А. Е. «Основы GMP». средств. М., АСИНКОМ, 2012 г., 576 с.

4. USP 34 The United States Pharmacopoeia. NF 29 The National Formulary. 2011.

5. ГОСТ Р 52249-2009 Производство и контроль качества лекарственных средств (идентичный перевод правил GMP ЕС на русский язык).

ООО «Чистые технологии»

127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 10, стр. 1, офис 507
Тел. (495) 777-72-31; e-mail: admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru
(ранее «Инвар-проект»)

- **Проектирование** производств с чистыми помещениями (фармацевтическая, электронная, космическая, пищевая промышленность, лаборатории);
- **Монтаж** чистых помещений и ввод в эксплуатацию, совместно с партнерами;
- **Обучение** специалистов по чистым помещениям и правилам GMP:
  - с выездом на предприятия;
  - на семинарах в Москве.
- **Аудит** проектов и производств на соответствие требованиям к чистым помещениям и правил GMP.

Чистый коридор с двойным полом на ОАО «Авангард», г. Санкт-Петербург: было и стало. Проект ООО «Инвар-проект», в настоящее время – ООО «Чистые технологии»

Руководитель фирмы Федотов Александр Евгеньевич, доктор технических наук, президент АСИНКОМ, эксперт международного технического комитета ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» (ISO/TC 209 *Cleanrooms and associated controlled environments*), автор книг:

- «Основы GMP», 576 с., 2012 г.;
- «Производство стерильных лекарственных средств», 400 с., 2012 г.;
- «Чистые помещения», 528 с., 2021 г.;
- «Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare», издательство Euromed Лондон, 2017 г., в которой две главы («*Проектирование фармацевтических производств*» и «*Чистота воздуха в больницах*») принадлежат Федотову А. Е.

Стандарт ИСО 14644-16 «Экономия энергии в чистых помещениях и устройствах очистки воздуха»

Ричард Гиббонс ***(Richard Gibbons), руководитель рабочей группы ISO/TC 209 WG13***

Energy efficiency in cleanrooms and clean air devices: ISO 14644-16

Общие положения

Комплекс стандартов ИСО 14644 на чистые помещения в течение многих лет является центром развития стандартизации в области чистых помещений и охватывает многие стороны чистых помещений и виды чистых помещений от больших «балльных залов» *(ballroom cleanrooms)* до изоляторов и чистых туннелей.

История стандартизации началась с методов оценки концентрации аэрозольных частиц и классификации чистых помещений с установлением допустимых пределов концентрации частиц в них. Затем быстро появились руководства по основам проектирования и эксплуатации чистых помещений, в результате чего был сформирован признанный в мире комплекс стандартов на чистые помещения. Этот комплекс постоянно пересматривается и развивается.

Недавно были приняты стандарты по оценке химических загрязнений в воздухе и на поверхностях, наночастицам, выбору и испытаниям оборудования, используемого в этих помещениях. Однако вопросы экономии энергии при очистке воздуха были упущены, если не считать некоторую неточную информацию в части 4 по проектированию. Национальные нормы, например, стандарты BSI в Великобритании (UK), DIN в Германии и IEST в США дали ограниченную информацию по предмету, а часть 16 явилась первым международным стандартом*. Данная статья поясняет основные положения нового стандарта, вышедшего в мае 2019 г.

Введение

Новый стандарт был предложен Великобританией и выполнен как продолжение стандарта BS 85681 [1] по энергоэффективности чистых помещений. Он подчеркивает принципиальное положение этого руководства, что подготовка и циркуляция воздуха являются основными факторами, влияющими на затраты энергии в чистых помещениях и составляющими до 80 % потребления энергии в некоторых случаях.

Многие исходные положения содержались в BS 8568. К ним относились ненужное усложнение *(over-engineering)*, предотвращение утечек, выбор фильтров, управление и эксплуатация, которые перешли в новый стандарт. В то же время содержание было расширено, и оценка расходов воздуха была заменена расчетом кратности воздухообмена.

Все это было достигнуто благодаря организации рабочей группы ISO WG 13, в которую вошли эксперты Австралии, Китая, Европы, России, Скандинавии и США, представившие опыт своих стран в этой области. Рабочая группа также пришла к соглашению, что схема сравнения расходов энергии должна войти в новый стандарт с использованием в новом стандарте терминов и показателей по стандарту ISO 50001 по обеспечению энергоэффективности. Эксперты из Франции, Нидерландов и США разработали подробное приложение, объясняющее сложные математические выкладки, позволяющие использовать их во всем мире.

Техническая сторона нового документа может быть сфокусирована на четырех основных аспектах.

1. Разработка ясных Требований заказчика *(User Requirement Specification – URS)*

Это обычная процедура для производств лекарственных средств и медицинских изделий, но похоже, опускаемая в мире механики и микроэлектроники. Для разработки эффективного проекта нужно точно знать численность персонала, работающего в помещении, тип одежды, которая будет использоваться, виды материалов, участвующие в процессе, используемые оборудование и инструменты, а также требования к качеству воздуха и продукции. Должное внимание следует уделить наружной окружающей среде и влиянию сезонного фактора. Эти условия должны быть подробно рассмотрены в проекте.

2. Практический метод оценки расхода воздуха для обеспечения заданного класса чистоты в эксплуатации

Метод требует оценки выделения загрязнений процессом, персоналом чистого помещения и выделения частиц от одежды, а также оборудования для оценки поступления загрязнений в приточный воздух. В библиографии приведены для справки исследования, выполненные Люнгквистом *(Ljungqvist)* и Рейн-

* В перечне стандартов не указан российский ГОСТ Р 56190–2014 «Чистые помещения. Методы энергосбережения», который был переведен на английский язык, представлен в рабочую группу WG13 и использован в стандарте ИСО, см. раздел три данной статьи *(примечание переводчика статьи).*

мюллер *(Reinmüller)* в Швеции и международной компанией Camfil.

При проектировании чистых помещений с неоднонаправленным потоком следует правильно организовать потоки воздуха. Можно усовершенствовать традиционный подход к оценке расхода воздуха путем применения коэффициента эффективности вентиляции. Этот коэффициент учитывает тип приточного диффузора. Часть 16 предлагает два варианта оценки расхода воздуха: по эффективности воздухообмена *(Air Change Effectiveness – ACE)* и эффективности удаления загрязнений *(Removal Effectiveness – CRE).*

Величина ACE показывает, сколько чистого воздуха приходит в контрольную точку по сравнению со средним значением для чистого помещения. Величина CRE используется Европейской ассоциацией по отоплению, вентиляции и кондиционированию воздуха *(European Heating, Ventilation and Air-conditioning Association – REHVA)* и отчасти в США, позволяя сравнивать среднее число частиц в кубическом метре чистого помещения и в вытяжном воздуховоде.

Теория ACE и новые уравнения были разработаны и проверены д-ром Уайтом *(Dr. Whyte)* и его коллегами в Великобритании. Эксперименты ASHRAE, выполненные Вей Саном *(Wei Sun),* и исследования в США во многом усилили важность введения величины CRE. Некоторые из их публикаций по расходам воздуха приведены в библиографии. Следует учесть, что эти методы не пригодны для однонаправленного потока воздуха в чистых помещениях, исходящего от всего потолка с HEPA фильтрами. Такие помещения требуют оптимизации скорости потока воздуха, регулирования и управления в нерабочем состоянии, а также строгой дисциплины персонала, которая регламентируется документацией по контролю, образованию, обучению и техническому обслуживанию.

3. Настройка

Для помещений с неоднонаправленным потоком воздуха на стадии проектирования может быть выполнена лишь приближенная оценка расходов воздуха, поскольку известны лишь примерные данные по выделению частиц и обычно используемых факторов их компенсации. Компьютерное моделирование может оказаться полезным в определении размеров и размещении мест притока воздуха.

Прогрессивная система испытаний, разработанная Александром Федотовым *(Alexander Fedotov)* в России, является практичным методом для готовых чистых помещений и гарантией того, что факторы компенсации (технические решения) не являются избыточными.

Этот процесс предусматривает последовательные испытания при снижении расходов воздуха до достижения предельных значений, при которых надежно поддерживается заданный уровень чистоты. Это обычно может быть достигнуто при 2-3 итерациях в цикле испытаний, давая начало процессу регулирования.

Рабочий пример, отражающий всю рассмотренную теорию, дан в приложении по расходам воздуха.

4. Целевой уровень

Стандарты по обеспечению энергоэффективности *(Energy Management Systems),* особенно ISO 50001 [2] и ISO 50006 [3], содержат много полезной информации по терминам, введенным для определения факторов, влияющих на расход энергии. Они дают основу для сравнительного анализа, и эксперты рабочей группы сообщили об их применении в Нидерландах, США и Франции при сравнительном анализе расходов энергии между сменами. Кроме того, инженерная группа ASPEC-ADEME из Франции работала с энергетической компанией EDF для изучения потребления энергии в отраслях, связанных с чистыми процессами.

В декабре 2016 г. было опубликовано исследование по сравнению годового потребления энергии предприятиями с использованием такого показателя оценки как удельная мощность вентилятора *(Specific Fan Power – SFP).* Исследование, выполненное EDF и членом рабочей группы Жаном Полем Риньяком *(Jean Paul Rignac),* дает очень интересные результаты и показывает, что эти методы могут быть отличным индикатором для управления расходами энергии. Жан Поль имел возможность сообщить о своих результатах, оказав помощь Питеру Бертрану *(Peter Bertrand)* и Норману Голдсмиту *(Norman Goldsmith)* в завершении их работы над приложением к части 16 по целевому уровню.

В этом приложении дан метод линейных индикаторов потребления энергии EnPIs, используемых Национальной лабораторией Лоуренса Беркли *(the Laurence Berkeley National Laboratory),* с формулами по оценке трех основных показателей для чистых помещений:

1. Интенсивность энергии для удаления загрязнений *(Power intensity for contamination removal – PICR):* мгновенное потребление энергии на один квадратный метр пола системой подготовки воздуха для удаления загрязнений. PICR также может быть оценено по двум вспомогательным показателям:

а) Удельная мощность вентилятора (SFP): общие затраты энергии в кДж/м^3, благодаря которой воздух движется через все устройства подготовки воздуха, обслуживающие чистое помещение. Показатель может быть рассчитан делением общей электрической мощности всех вентиляторов в кВт на общий расход воздуха в помещении в м^3/с.

b) Нормализованный расход воздуха: расход воздуха на один квадратный метр площади [($м^3$/с)/$м^2$], требуемый для разбавления и удаления загрязнений из чистого помещения. Он может быть найден путем деления общего расхода воздуха в $м^3$/с на площадь пола чистого помещения в $м^2$.

2. Интенсивность энергии вентиляторов для удаления загрязнений *(Fan energy intensity for contamination removal – EICR):* аналогичен методу PICR, но учитывает снижение энергии, происходящее в нерабочем состоянии чистого помещения, или режим регулируемого управления, при котором расход энергии изменяется в зависимости от интенсивности выделения загрязнений в данное время. Показатели вычисляются суммированием расхода энергии всеми вентиляторами, обслуживающими чистое помещение, в течение года и делением на площадь пола чистого помещения.

3. Интенсивность энергии *(Energy intensity – EI)* является показателем, суммирующим годовое потребление энергии чистым помещением с последующим делением данной суммы на площадь пола. Эти данные затем сортируются в зависимости от класса ИСО так, что может быть выполнено сравнение между разными производствами, компаниями и отраслями промышленности для классов от 3 ИСО до 9 ИСО в эксплуатации.

Мы учитываем, что все три показателя дают основу, позволяющую инженерам сравнивать и оптимизировать использование энергии в чистых помещениях.

Новый документ также охватывает вопросы одежды, образования и обучения в плане экономии энергии и переходит к техническому обслуживанию, защите от утечек, выбору фильтров и материалов, рассмотренных в BS 8568. Улучшены таблицы стандарта 8568 для иллюстрации преимуществ и опасностей, исходящих из отдельных методов экономии.

Наконец, я бы хотел выразить благодарность членам рабочей группы из Китая, Германии, Нидерландов, Италии, Великобритании и США, кто поддержал данную работу, проведя наши подготовительные встречи. Несмотря на то, что это большой документ, состоящий из 43 страниц, он четко пронумерован и дает много новой и полезной информации.

Библиография

1. BS 8568:2013, Cleanroom energy – Code of practice for improving energy efficiency in cleanrooms and clean air devices

2. ISO 50001:2018, Energy management systems – Requirements with guidance for use

3. ISO 50006:2014, Energy management systems – Measuring energy performance using energy baselines (EnB) and energy performance indicators (EnPI) – General principles and guidance

Дик (Ричард) Гиббонс (*Richard Gibbons*) – дипломированный инженер с большим опытом работы по разработке процессов в чистых помещениях для автомобильной промышленности, микроэлектроники и производства медицинских изделий, приобретенным сначала в области автомобильной электроники, а затем при работе руководителем производства дисководов в компании IBM и консультировании по разработке проектов. Он является почетным членом Общества инженеров по окружающей среде и последним председателем его рабочей группы по контролю загрязнений. В течение длительного времени является членом комитета BSI, руководит рабочими группами ИСО по химическим загрязнениям и экономии энергии в чистых помещениях. Он имеет несколько патентов по проектированию процессов, опубликовал ряд статей и провел семинары по прецизионной очистке, энергоэффективности и новым чистым помещениям (Greener Cleanrooms).

Благодарность

Статья первоначально была распространена Международным техническим комитетом ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».
Редакция журнала благодарит автора статьи Ричарда Гиббонса и технический комитет ИСО/ТК 209 за разрешение на перевод и публикацию статьи.
От ИСО/ТК 209:
Jennifer Sklena
Manager, Technical Programs
IEST (Institute of Environmental Sciences and Technology)
Contamination Control • Environmental Test and Reliability • Nanotechnology Facilities
Connecting professionals who impact controlled

A UNO TEC – интеллектуальные автоматические установки для производства расходных материалов для инфузий и гемодиализа

Чиара Борги (Chiara Borghi), отдел маркетинга и продаж, A UNO TEC S.R.L., Италия, www.aunotec.it

Компания **A UNO TEC** разрабатывает и поставляет автоматическое оборудование **для сборки медицинских изделий** и полимерных материалов в чистых помещениях по заданию заказчика. Специализируясь на инфузионной терапии и диализе, компания задает передовой ориентир в разработке решений для сборки медицинских изделий, необходимых для удовлетворения потребностей рынка здравоохранения. Большое разнообразие потребителей по всему миру стимулирует расширение технических знаний и возможностей для развития инноваций, обеспечивая эффективность и сдачу оборудования «под ключ».

Благодаря большому опыту в области медицины, A UNO TEC предлагает широкий спектр технологий для сборки медицинских компонентов и операций с трубками совместно со средствами контроля и мониторинга и системами для перемещения и резки.

Разработанное нашими инженерами программное обеспечение управляет каждой стадией технологического процесса. Оно выполняет прецизионную координацию контрольных систем с помощью сенсоров или камер наблюдения, что позволяет точно **дозировать растворитель** при выполнении различных стадий **склеивания** (сборки). Оно включает систему очистки каждого компонента в отдельности путем обдува ионизированным воздухом, а также выполнением нескольких тестов на утечку, при необходимости. Эти совершенные системы для сборки и намотки трубок позволяют работать с таким чувствительным материалом, избегая царапин или деформаций даже при проведении самых критических операций соединения с жесткими пластмассовыми компонентами.

A UNO TEC специализируется также на производстве **систем резки для фильтров,** адоптируя несколько технологических решений по резке: механических роликовых лезвий, ультразвуковой и лазерной резки.

Рис. 1. Производственный корпус A UNO TEC, Италия

ПЕРЕДОВЫЕ ФИРМЫ

Исходные материалы для производства могут поставляться в бобинах или листами. Для этих операций особенно рекомендуется применять лазер, поскольку он позволяет резать фильтры в различной форме и с прижиганием концов, прочно сваривая их без нарушения структуры материала.

Наряду с оборудованием, специально изготавливаемым для нужд заказчика, A UNO TEC предлагает интеллектуальное и стандартное решение для **резки** трубок заданной длины из бобин, **печати** надписей чернилами с помощью струйной технологии, сматывания и перевязки их липкой лентой. Система **BANDY** дает гибкие модульные решения на основе четырех основных рабочих модулей, действующих последовательно: модуль резки (**BANDY**CUT) находится в центре системы и управляет дополнительными модулями намотки и перевязки *Coiler & Bander* (**BANDY**CCB) и печати *Printer* (**BANDY**PRINT).

В чистых помещениях удобно использовать небольшие катушки для любых процессов, включая упаковку. Более того, обмотку клейкой лентой выполнять легко. Ее также легко снимать при необходимости.

Предприятие A UNO TEC, расположенное в Мирандоле *(Mirandola)* – наиболее важном в Европе медицинском районе, становится частью этой действительности как партнер высокого уровня по автоматизации в чистых помещениях.

Квалифицированный персонал A UNO TEC обеспечивает своих заказчиков важными техническими ноу-хау для решения наиболее сложных задач и повышения эффективности технологического процесса по производству медицинских расходных материалов.

В 2005 г. A UNO TEC было приобретено группой компаний DI QUATTRO Group, в настоящее время HDQ SPA, которая насчитывает 160 сотрудников на трех производственных площадках.

Автоматическое сборочное оборудование A UNO TEC для медицинского сектора установлено более чем в 20 странах мира.

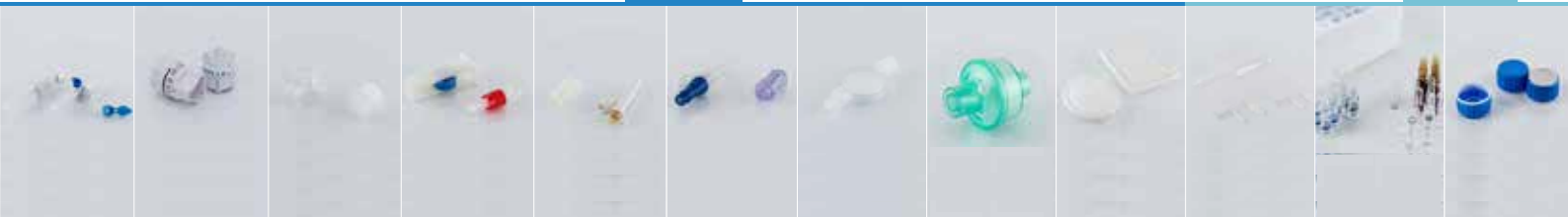
АВТОМАТИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА
УСТРОЙСТВ ДЛЯ ИНФУЗИИ И ДИАЛИЗА

ПРОДУКЦИЯ

НАБОРЫ ТРУБОК И МАГИСТРАЛИ

КОМПОНЕНТЫ

УПАКОВКА



АВТОМАТИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Благодаря обширным знаниям в области обработки пластмасс, проверенным на практике технологиям и ноу-хау, компания **A UNO TEC** предлагает наилучшие решения в области проектирования и поставки сборочного оборудования для изготовления устройств для инфузии и диализа.

МЫ **ЗНАЕМ** КАК

Многолетний опыт и обладание технологиями создания различных одноразовых изделий медицинского назначения позволяет нам соответствовать самым серьезным требованиям заказчиков.
Ключевыми аспектами успеха наших сборочных машин являются:

› Индивидуальное проектирование

› Передовые технологии обработки пластмасс

› Собственное послепродажное обслуживание

› Обмен опытом и сотрудничество с заказчиками

› Удобный интерфейс программного обеспечения

› Оборудование производится в Италии в полном соответствии с европейскими стандартами качества

› Проверка в реальном времени качества сборки и выпускаемой продукции

› Упрощение сервисного обслуживания

› Быстрое и надежное дистанционное сервисное обслуживание

ТЕХНОЛОГИИ

ЗАГРУЗКА

Размотчики, чашечные и центробежные загрузочные устройства, элеваторы и линейные загрузочные устройства, гибкие системы захвата и размещения.

ПЕРЕМЕЩЕНИЕ

Линейные конвейеры и поворотные столы, камеры, линии со сборочными поддонами, роботы.

ОБРАБОТКА

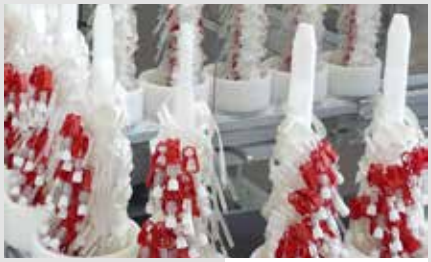
Нарезка трубки, пробивание отверстий, обработка кончика трубки, струйная и тампопечать, лазерная маркировка, вырубка, лазерная резка, крепление рулонов, придание круглой и овальной формы.

СБОРКА

Склеивание при помощи растворителей и ультрафиолетового клея, ультразвуковая и горячая сварка, механическая сборка, вставка вращающихся компонентов, крепление при помощи заклепок.

КОНТРОЛЬ

Проверка на наличие утечек, контроль прохождения воздуха, визуальный контроль, рентгеновский контроль, контроль на растяжение, контроль вращающихся компонентов, функциональный контроль.



РАЗГРУЗКА

Фасовка в коробки, подача на сортировочные конвейеры, упаковка в блистер, подача на упаковочные машины.

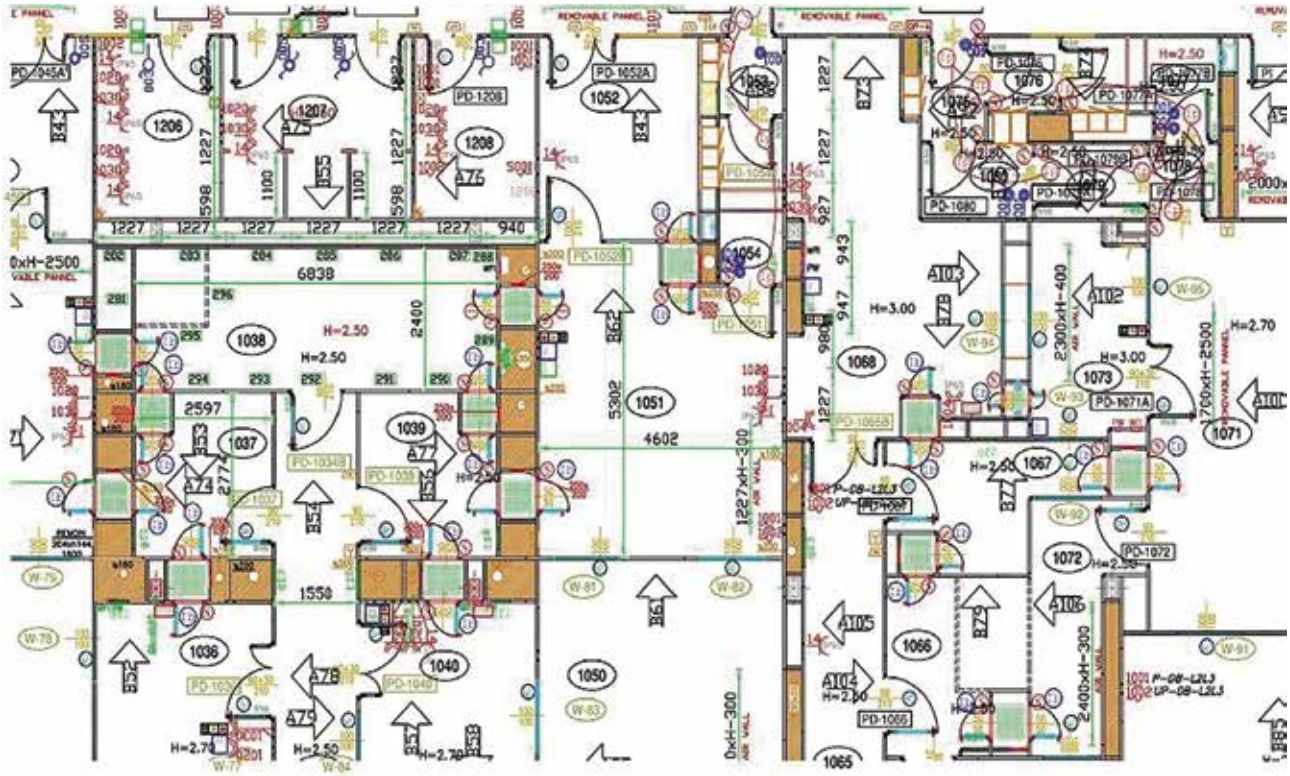
О компании PADANA CLEANROOM SRL

МЫ РЕАЛИЗУЕМ ВАШИ ПРОЕКТЫ

Любой проект, доверенный компании *Padana Cleanroom*, от первоначального чертежа и до конечной исполнительной документации *as-built*, выполняется и сопровождается персоналом компании. Команда технических специалистов компании, обладающая высоким профессиональным опытом в области производства чистых помещений, разрабатывает проекты с использованием постоянно обновляемой компьютерной техники, что позволяет получать эксклюзивные и персонализированные решения. Работы по монтажу оборудования проводятся под постоянным контролем со стороны технического отдела, что позволяет оптимизировать время на выполнение работ. Проектирование *Padana Cleanroom* – правильная отправная точка для достижения успеха.

МЫ «ОДЕВАЕМ» ВАШИ ПОМЕЩЕНИЯ

Модульная система *Padana Cleanroom* адаптируется к любым помещениям с контролируемым уровнем загрязнения и предлагает конкретные решения, которые можно экспортировать по всему миру, реализуя стерильные помещения, элегантные на вид и создающие комфортные условия для работы. Производим сборные перегородки, выполненные в виде самонесущих модульных панелей, монтируемых по отдельности, имеющие сертификат огнестойкости. Производим модульные подвесные и проходные подвесные потолки, двери фармацевтического типа, двери ролл-ап, компланарные окна, расположенные в одной плоскости со стеной и дверью, пасс-боксы (передаточные устройства) для передачи материалов и воздушные шлюзы для подготовки персонала. Эксклюзивный и широкий ассортимент аксессуаров и оборудования для отделки помещений обеспечивает баланс формы и практичности. Более 200 типов алюминиевых профилей, реализованных на заказ по эксклюзивным матрицам, позволяют создать единую, максимально адаптированную систему с полной компланарностью поверхностей.



МЫ ВЫСОКО ЦЕНИМ ВАШ ВЫБОР

Padana Cleanroom была основана в 1979 году после приобретения акций уже существующей компании, занимающейся производством модульных перегородок для офисных помещений. Начиная с 1990-х годов, благодаря решению трех компаньонов-учредителей, работающих на предприятии и теперь, компания занялась проектированием и реализацией чистых помещений. Сегодня мы имеем предприятие с 30-летним опытом работы в сфере производства и монтажа различного вида стеновых панелей, потолочных систем и аксессуаров для помещений с определенной концентрацией взвешенных в воздухе частиц, на котором работает квалифицированный многоязычный персонал. Наша продукция удовлетворяет требованиям всех основных международных стандартов. Современное автоматизированное производство с гибким производственным циклом позволяет создавать нам передовые современные системы, экспортируемые по всему миру.

Padana Cleanroom отдает должное взятым на себя обязательствам, поддерживая высокое мастерство, достигнутое с течением времени.

PADANA CLEANROOM srl
Via J.F.Kennedy, 29
26044 Levata di Grontardo(CR)
Ph. +39 0372 89170
fax. +39 0372 89691
info@padanacleanroom.it
segreteria@padanacleanroom.it

По вопросам сотрудничества и контактов на территории Российской Федерации можно обращаться к нашему партнеру – ООО «Чистые технологии».

Россия, 127299, Москва,
ул. Космонавта Волкова,
д.10, стр.1, офис 507
+7 (495) 777-72-31
admin@invar-project.ru
fedotov@invar-project.ru

Завод компании PADANA CLEANROOM srl в Италии

АССОЦИАЦИЯ ИНЖЕНЕРОВ
ПО КОНТРОЛЮ МИКРОЗАГРЯЗНЕНИЙ
Общероссийская общественная организация
Создана в мае 1991 г.

АСИНКОМ

АСИНКОМ и партнеры дают ответы на наиболее острые потребности производств

Обучение

Правила GMP и чистые помещения в Москве и с выездом на предприятия.

Наши курсы:

- Техника чистых помещений (два дня) и
- Допуск к работе в чистых помещениях

аккредитованы Комитетом по образованию ***Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений*** (***ICCCS – www.icccs.net***).

Этим же Комитетом аккредитованы наши преподаватели.

По окончании семинаров выдается сертификат с логотипом IEC (*ICCCS Education Committee – IEC*) и с внесением фамилий участников в реестр IEC.

Для лиц, непосредственно работающих в чистых помещениях, особенно актуален курс по Допуску к работе, который целесообразно проводить на самих предприятиях с охватом всех сотрудников.

Мы проводим курсы по основам GMP и другим темам.

ООО «Чистые технологии»
"Clean Technologies"
(аккредитован IEC),
под методическим контролем АСИНКОМ
www.inv-ar-project.ru, www.asincom.info

ICCCS

ICCCS Education Committee (IEC)
(Комитет по образованию ICCCS)
www.icccs.net/education

СВИДЕТЕЛЬСТВО № 001/RU/IEC
(CERTIFICATE № 001/RU/IEC)

об обучении на семинаре «Техника чистых помещений»
«__» – «__» _____20__ г.

Выдано в том, что: _____
(ФИО)

прошел обучение по следующим темам:
Основы технологии чистоты
Классификация чистых помещений, стандарты
Принципы построения чистых помещений
Проектирование производств с чистыми помещениями
Отраслевые конструкции чистых помещений
Системы вентиляции и кондиционирования. Фильтры очистки воздуха
Монтаж чистых помещений
Испытания чистых помещений, контрольные приборы
Эксплуатация чистых помещений
Требования к персоналу. Одежда для чистых помещений

и успешно сдал экамен.

Президент АСИНКОМ,
доктор технических наук А. Е. Федотов

Проектирование производств

Партнеры АСИНКОМ разрабатывают проекты в соответствии с международными и отечественными требованиями, включая самые сложные случаи.

Возможна разработка только ключевых разделов (технология, вентиляция и кондиционирование, конструкции чистых помещений) для генерального проектировщика.

Наши специалисты – профессионалы проектирования с многолетним опытом работы и решения самых сложных задач.

Аудиты проектов и производств

Аттестация проекта (***DQ – Design Qualification***) позволяет выявить негодные решения на раннем этапе. Во многих случаях приходится разрабатывать проект заново, но уже силами профессионалов.

Мы выполняем аттестацию проектов и аудит производств силами специалистов, которые сами участвуют в разработке международных стандартов и востребованы в стране и за рубежом.

Очередная конференция АСИНКОМ состоится 18 мая 2021 г.

Основные темы:

– производство медицинских изделий. ГОСТ Р 59293–2021 «Чистота воздуха в производстве медицинских изделий»;
– проблема стерилизации медицинских изделий (наборы для крови и др.);
– обеспечение качества: работа по существу или менеджменты?
– новые стандарты на чистые помещения;
– новое в подготовке воды;
– фильтры очистки воздуха и жидкостей;
– выступления специалистов организаций и предприятий;
– другие темы.

Подробная информация и заказы в АСИНКОМ:
E-mail: mail@asincom.info
Тел.: (495) 777-72-31,
127299 Россия, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 10, стр.1
www.asincom.info

Программа семинара «Основы GMP. Техника чистых помещений» 22 – 24 июня 2021 г.

22 июня, вторник		
08.45 – 09.00	***Регистрация участников семинара***	
09.00 – 10.30	Основы GMP **Правила GMP ЕС 2020. Новые разделы.** Различия в GMP ЕС, ЕАЭС и приказе № 916. Структура правил GMP. **Фармацевтическая система качества.** Годовой анализ качества	Федотов Александр Евгеньевич, докт. техн. наук, президент АСИНКОМ, председатель ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» (Росстандарт)
10.45 – 12.00	Анализ рисков (ошибки и практический смысл). Документация. Основные требования, типовые формы	Федотов А. Е.
12.45 – 14.15	Руководство FDA «**Полнота и достоверность (целостность) данных** и соответствие требованиям CGMP – Вопросы и ответы – Руководство для промышленности». GMP в производстве **субстанций** и вспомогательных материалов. Нормативные документы. Производство **стерильных лекарственных средств**	Федотов А. Е.,
14.30 – 16.30	Испытания (валидация) стерилизаторов и др. Аттестация (валидация) процессов и оборудования. Процессы очистки оборудования	Федотов А. Е.
23 июня, среда		
09.00 – 10.30	Основы технологии чистоты. Классификация чистых помещений по ГОСТ Р ИСО 14644-1 и правилам GMP. Принципы построения чистых помещений	Федотов А. Е.
10.45 – 12.00	Требования к чистым помещениям в производстве лекарственных средств. Проект новой редакции Приложения 1 к Правилам GMP ЕС. Чистые помещения в электронной, космической, пищевой промышленности, больницах и др. **ГОСТ Р 59293 «Чистота воздуха в производстве медицинских изделий»**	Федотов А. Е.
12.45 – 14.15	Методы получения воды очищенной, для инъекций и деионизованной. Распределение и хранение воды	Ломая Татьяна Леонидовна, исполнительный директор, рук. отдела фарм. проектов АО «НПК «Медиана-фильтр
14.30 – 16.00	Состав проекта. Задание на проектирование и технические условия. Стадии разработки и согласование проектов. Технологический раздел – основа проекта. Перекрестные загрязнения и перепутывание материалов и продукции. Методы предотвращения. Производство высокоактивных и токсичных препаратов	Якухина Вера Дмитриевна, главный технолог ООО «Чистые технологии»
16.15 – 17.00	Аудиты производств. Аттестация проектов (DQ). Практические примеры. Типичные ошибки при проектировании. Особенности проектирования производств в различных отраслях	Якухина В. Д.
24 июня, четверг		
9.00 – 10.30	Конструкции чистых помещений. Монтаж чистых помещений. Протоколы чистоты. Фильтры очистки воздуха	Федотов А. Е.
10.45 – 12.00	Системы вентиляции и кондиционирования. Расчет кратности воздухообмена. Экономия энергии в чистых помещениях	Федотов А. Е.
12.45 – 14.15	Аттестация чистых помещений. Счетчики частиц и другие приборы. ГОСТ Р ИСО 14644-1–2017 по классификации чистых помещений и проверке соответствия классу чистоты. ГОСТ Р ИСО 14644-2–2020 по текущему контролю ГОСТ Р ИСО 14644-3–2020 по испытаниям чистых помещений	Федотов А. Е.
14.30 – 16.00	Эксплуатация чистых помещений. Гигиена и поведение персонала. Уборка чистых помещений. Одежда для чистых помещений. Порядок переодевания при входе в чистые помещения. Подготовка технологической одежды	Федотов А. Е.
16.00 – 16.30	Контрольная работа в форме теста (для получающих сертификат IEC). Вручение свидетельств	

Участникам семинара, посещавшим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдан сертификат IEC (*ICCCS Education Committee* – Комитет по образованию Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений *ICCCS*).

Новое издание книги А. Е. Федотова “ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ”, 528 с., 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр

Введение ... **11**
Глава 1 Что такое чистое помещение ... **15**
1.1 Основные понятия ... 15
1.2 Классификация чистых помещений ... 20
1.3 Источники микрозагрязнений ... 23
1.4 Поведение частиц в воздухе ... 26
1.5 Частицы и микроорганизмы ... 27
1.6 История чистых помещений ... 29
Глава 2 Применение чистых помещений ... **33**
2.1 Области применения ... 33
2.2 Микроэлектроника ... 34
2.3 Космическая промышленность ... 36
2.4 Машиностроение и приборостроение ... 39
2.5 Производство лекарственных средств ... 41
2.5.1 Правила GMP и чистота воздуха ... 41
2.5.2 Требования России и ЕС ... 43
2.5.3 Требования FDA США ... 48
2.5.4 Производство упаковочных материалов ... 49
2.5.5 Производство нестерильных лекарственных средств ... 49
2.5.6 Контрольные лаборатории ... 50
2.5.7 Культуры тканей ... 51
2.6 Производство медицинских изделий. ГОСТ Р 59293–2021 ... 51
2.7 Больницы ... 53
2.8 Производство продуктов питания ... 54
Глава 3 Методы обеспечения чистоты ... **61**
3.1 Общие положения ... 61
3.2 Разделение зон с различными классами чистоты ... 63
3.3 Потоки воздуха ... 64
3.3.1 Виды потоков воздуха ... 64
3.3.2 Однонаправленный поток ... 65
3.3.3 Неоднонаправленный поток ... 71
3.4 Баланс воздухообмена ... 73
3.5 Перепад давления ... 74
3.6 Планировочные решения и вспомогательные средства ... 76
3.7 Конструктивные решения ... 83
3.8 Ламинарные шкафы и боксы микробиологической безопасности ... 90
3.9 Автономные устройства очистки воздуха ... 92
3.10 Статическое электричество ... 93
3.11 Общая чистота и культура производства ... 94
Глава 4 Фильтры очистки воздуха ... **97**
4.1 Немного истории ... 97
4.2 Классификация фильтров ... 99
4.2.1 Основные показатели ... 99
4.2.2 Фильтры общего назначения ... 100
4.2.3 Фильтры EPA, HEPA и ULPA ... 102
4.2.4 Другие системы классификации ... 106
4.3 Механизмы фильтрации ... 108
4.3.1 Механическое улавливание частиц ... 108
4.3.2 Нейтрализация электростатического эффекта ... 110
4.3.3 Выделение частиц фильтрами ... 111
4.4 Испытания фильтров общего назначения ... 112
4.5 Испытания EPA, HEPA и ULPA фильтров ... 114
4.5.1 Унификация испытаний ... 114
4.5.2 Точка MPPS ... 115
4.5.3 Методы испытаний на заводе-изготовителе ... 117
4.5.4 Метод сканирования ... 120
4.5.5 Контроль на масляную струйку ... 123
4.5.6 Испытания по частицам с размерами от 0,3 до 0,5 мкм ... 123
4.6 Контрольные аэрозоли ... 124
4.7 Маркировка EPA, HEPA и ULPA фильтров ... 125
4.8 Тефлоновые фильтры ... 125
4.9 Специальные фильтры ... 126
4.9.1 Электростатические фильтры ... 126
4.9.2 Фильтры для сжатого воздуха ... 127
4.9.3 Химические фильтры ... 127
4.9.4 Рукавные фильтры ... 128
4.10 Дальнейший прогресс ... 128
Глава 5 Проектирование производств с чистыми помещениями ... **129**
5.1 Технология - основа всего ... 129
5.2 Проект – ключевой этап в подготовке производства ... 131
5.3 Стадии разработки и состав проекта ... 133
5.4 Особенности проектирования чистых помещений ... 135
5.4.1 Классы чистоты ... 135
5.4.2 Специальные требования ... 136
5.5 Задание на проектирование ... 138
5.6 Планировочные решения ... 139
5.7 Параметры окружающей среды в чистых помещениях ... 143
5.8 Типичные ошибки при проектировании ... 145
5.9 Экспертиза и аттестация проекта ... 147
5.10 Качество проекта ... 152
5.10.1 У кого заказать проект? ... 152
5.10.2 Как проверить проект? ... 155
5.10.3 Помещение или оборудование? ... 156
Глава 6 Системы вентиляции и кондиционирования ... **157**
6.1 Назначение систем вентиляции и кондиционирования ... 157
6.2 Структура систем вентиляции и кондиционирования ... 158
6.2.1 Типы потоков воздуха в системе вентиляции ... 158
6.2.2 Виды систем вентиляции и кондиционирования 158
6.3 Баланс воздухообмена и принципиальная схема вентиляции и кондиционирования ... 163
6.4 Определение расходов наружного и приточного воздуха ... 166
6.4.1 Расход воздуха и кратность воздухообмена ... 166
6.4.2 Наружный воздух ... 166
6.4.3 Приточный воздух ... 166
6.5 Тепловой комфорт ... 168
6.6 Требования к фильтрам ... 173
6.6.1 Число ступеней фильтрации и выбор фильтров 173
6.6.2 Порядок замены фильтров ... 174
6.7 Другие условия ... 175
Глава 7 Расход воздуха для обеспечения чистоты ... **177**
7.1 Методы оценки для разных потоков воздуха ... 177
7.1.1 Однонаправленный поток ... 177
7.1.2 Неоднонаправленный поток ... 178
7.1.3 Методы определения кратности воздухообмена 179
7.2 Неаналитический подход (рекомендации и стандарты) ... 180
7.3 Расчетные методы ... 184
7.3.1 Общие положения ... 184
7.3.2 Режимы работы чистого помещения ... 185
7.3.3 Общее уравнение ... 186
7.3.4 Общее уравнение для чистых помещений ... 186
7.3.5 Установившийся режим и уравнение разбавления ... 188
7.4 Гибкий подход к оценке кратности воздухообмена ... 190
7.4.1 Основной принцип ... 190
7.4.2 Этапы определения кратности воздухообмена ... 190
7.4.3 Коэффициент запаса ... 191
7.5 Выделение частиц в чистом помещении ... 192

7.6 Время восстановления ... 193
7.7 Примеры расчета кратности воздухообмена ... 195
Глава 8 Конструкции и материалы ... 197
8.1 Общие требования ... 197
8.2 Стены ... 198
8.3 Потолки ... 204
8.4 Двери и ворота ... 207
8.5 Полы ... 208
8.6 Типичные ошибки ... 214
Глава 9 Монтаж чистых помещений ... 215
9.1 Особенности монтажа чистых помещений ... 215
9.2 Монтажная документация ... 217
9.3 Технология монтажа ... 219
9.4 Укладка пола ... 223
9.5 Протокол чистоты ... 227
9.6 График работ ... 231
Глава 10 Испытания и контроль в эксплуатации ... 235
10.1 Этапы испытаний и контроль параметров ... 235
10.2 Ответственность сторон при создании чистого помещения ... 237
10.3 Состав работ по испытаниям на различных этапах ... 240
10.4 Программа испытаний чистых помещений ... 242
10.5 Кто проводит испытания? ... 243
10.6 Документация по результатам испытаний ... 245
10.7 Паспорт чистого помещения ... 246
10.8 Контроль параметров в эксплуатации ... 248
Глава 11 Методы испытаний и контроля параметров ... 251
11.1 Контролируемые параметры ... 251
11.2 Концентрация частиц в воздухе ... 252
11.3 Параметры однонаправленного потока воздуха . 253
11.4 Расход воздуха при неоднонаправленном потоке 255
11.5 Перепад давления ... 256
11.6 Контроль целостности фильтров ... 257
11.7 Контроль температуры ... 271
11.8 Контроль влажности ... 271
11.9 Время восстановления ... 272
11.10 Контроль проникания загрязнений внутрь чистого помещения извне ... 273
11.11 Счетчики частиц в воздухе ... 274
Глава 12 Экономия энергии в чистых помещениях ... 287
12.1 Проблема экономии энергоресурсов ... 287
12.2 Методы энергосбережения ... 289
12.3 Расход воздуха и кратность воздухообмена ... 291
12.4 Время восстановления ... 293
12.5 Одежда и расход энергии на поддержание чистоты ... 295
12.6 Новый подход к оценке кратности воздухообмена: проектирование, испытания, эксплуатация ... 296
Глава 13 Изоляторы ... 299
13.1 Открытые и закрытые системы ... 299
13.2 Конструкция изолятора ... 301
13.3 Асептическое производство ... 305
13.4 Стерилизация изолятора ... 308
13.5 Системы RABS ... 310
13.6 Контроль стерильности ... 311
13.7 Больницы ... 312
13.8 Содержание SPF-животных ... 312
13.9 Типичные ошибки ... 313
Глава 14 Биозагрязнения ... 315
14.1 Биозагрязнения в воздухе ... 315
14.2 Источники микроорганизмов в воздухе ... 316
14.3 Традиционные методы оценки ... 318
14.4 Новый метод – флюоресценция микро-организмов ... 321
14.5 Дезинфицирующие средства ... 323
14.6 Фармакопея Соединенных Штатов и требования FDA ... 324
14.7 Типичные трудности ... 326
Глава 15 Эксплуатация чистых помещений ... 327
15.1 Общие положения ... 327
15.2 Требования к персоналу ... 328
15.3 Обучение персонала ... 335
15.4 Одежда для чистых помещений ... 339
15.5 Уборка чистых помещений ... 347
15.6 Эксплуатация оборудования и документация ... 358
15.7 Техника безопасности ... 364
Глава 16 Чистота воздуха в больницах ... 365
16.1 Больница – опасное место ... 365
16.2 Защита от больничных инфекций: факты истории ... 366
16.3 Источники микробного загрязнения в больницах ... 368
16.4 Меры защиты ... 369
16.5 GMP и больницы ... 370
16.6 Стандарт на чистоту воздуха ... 371
Глава 17 Чистые помещения в микроэлектронике ... 377
17.1 Динамика развития электронной промышленности ... 377
17.2 Производство микросхем ... 379
17.3 Дефекты в микросхемах ... 383
17.4 Требования к чистоте воздуха ... 384
17.5 Молекулярные загрязнения ... 389
17.6 Параметры окружающей среды ... 393
17.7 Статическое электричество и ионизация ... 394
17.8 Защита от вибрации ... 397
Глава 18 Чистота поверхностей ... 399
18.1 Осаждение частиц на поверхности и удержание их ... 399
18.2 Методы контроля чистоты поверхностей ... 402
18.3 Критерии чистоты поверхностей ... 405
Глава 19 Стандарты по чистым помещениям ... 407
19.1 Виды стандартов ... 407
19.2 Стандарты ИСО по чистым помещениям ... 408
19.3 История стандартов по чистым помещениям ... 413
19.4 Российские разработки ... 416
19.5 Другие стандарты и руководства ... 417
19.6 Стандарты ИСО – осознание проблем ... 418
Приложение 1 ГОСТ Р ИСО 14644-1–2017 ... 421
П.1.1 Принципиальное отличие от прежней версии ... 421
П.1.2 Изменения в классификации ... 422
П.1.3 Проверка соответствия по ГОСТ Р ИСО 14644-1–2017 ... 424
П.1.4 Анализ метода оценки класса чистоты по ГОСТ Р ИСО 14644-1–2017 ... 428
П.1.5 Другие изменения 433
Приложение 2 Противоречия в стандарте ИСО 14644-1 ... 437
Приложение 3 Различия в требованиях к чистым помещениям GMP ЕС, FDA США и проекта приложения 1 к GMP ЕС ... 445
Приложение 4 Производство медицинских изделий ... 459
П.4.1 Особенности стерильных медицинских изделий 459
П.4.2 Классификация чистых помещений – ГОСТ Р 59293–2021 ... 463
П.4.3 Параметры чистых помещений ... 468
Приложение 5 Смысл и недостатки стандарта ИСО 16890 на фильтры общего назначения ... 471
Приложение 6 Таблицы индексов PMV при относительной влажности 50 % по ИСО 7730 ... 476
Приложение 7 Соответствие единиц измерения в метрической(СИ) и английской системах. Кратные и дольные единицы ... 482
Приложение 8 Системы подготовки воды и пара – В.Б. Смирнов, С.Е. Царьков, В.И. Васильев, Д.А. Сафонова, Т.Л. Ломая, С.И. Якименко ... 485
П.8.1 Типы воды в фармацевтическом производстве .. 485
П.8.2 Нормативные требования к фармакопейной воде ... 486
П.8.3 Технология подготовки воды и пара ... 489
П.8.4 Системы хранения и распределения ... 504
П.8.5 Системы мониторинга и управления ... 506
П.8.6 Проектные решения ... 508
П.8.7 Подготовка воды для микроэлектроники ... 512
П.8.8 Подготовка воды для лабораторий ... 517
Литература ... 521
Contents (English) ... 525

Clean Air and Containment Review

Журнал, расширяющий Ваши знания о чистых помещениях, чистом воздухе и изолирующих технологиях

Высылается в электронной форме предприятиям, состоящим на информационном обслуживании в АСИНКОМ

Issue 44: 2020 Number Four

Выпуск 44: 2020 Номер Четыре

Основные темы

Снижение потребления энергии системами ОВиК для чистых помещений за счет научного подхода
Reducing cleanroom HVAC energy use by following a scientific approach
Nigel Lenegan

Испытания на герметичность ограждающих конструкций
Containment leakage testing
Joshua Magor

Маски для лица: уроки исследования COVID-19
Face masks: Lessons from COVID-19 research
Tim Sandle

Стандарты

Стандарт ИСО 14644-16 Экономия энергии в чистых помещениях и устройствах очистки воздуха
Energy efficiency in cleanrooms and clean air devices: ISO 14644-16
Richard Gibbons, Convenor, ISO/TC 209 WG13

Книги

Достижения в области практической безопасности вентиляции, Бенгт Льюнгквист и Берит Рейнмюллер
Advances in Practical Safety Ventilation by Bengt Ljungqvist and Berit Reinmuller
Reviewed by Tim Sandle

Некролог

Лоуренс Уиттард: основатель Cherwell Laboratories
Lawrence Whittard: Founder of Cherwell Laboratories

Новости

EECO2 offers COVID-19 HVAC Risk Assessment
Ecolab helps protect customer facilities, products and people
Envair announces new partnership with SmartCompounders
Cherwell Laboratories Celebrates 50-year Anniversary
From waste to wipe – Contec adds Sterile Cleanroom Wipe to ReFIBE range of recycled wipes
Biosafe – Crowthorne Group's emergency recovery scheme
ATI's training and certification during COVID-19
Particle Measuring Systems releases nest generation remote particle counter
Cleanroom and particle monitoring solutions with EMS Particle Solutions

События и учебные семинары

Линии жизни

EUROMED communications

Passfield Business Centre, Passfield
Liphook Hampshire, GU30 7SB
T: +44 (0)1428 752222
F: +44 (0)1428 752223
e: publisher@euromedcommunications.com
www.euromedcommunications.com

CACR

Clean Air and Containment Review

Enhance your knowledge of contamination control

Issue 44
2020 Number Four

ISSN 2042-3268

Reducing cleanroom HVAC energy use

Containment leakage testing

Face masks: Lessons from COVID-19 research

Energy efficiency in cleanrooms and clean air devices: ISO 14644-16

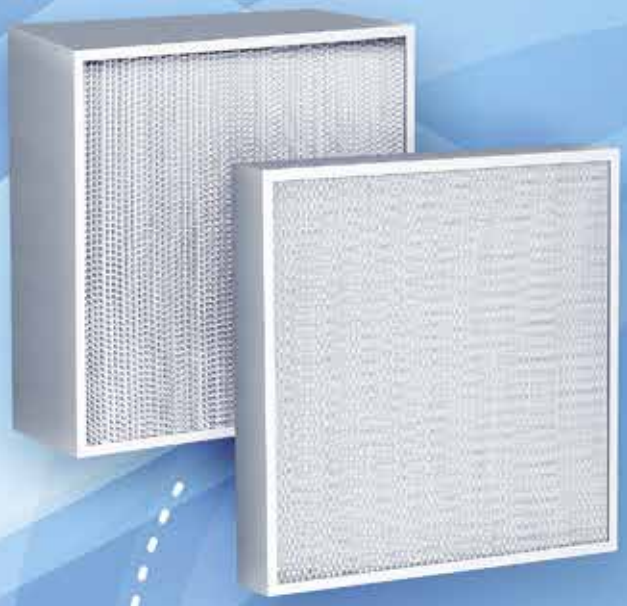
Book review: Advances in Practical Safety Ventilation

Events and Training courses

Picture: Next generation isolators from Envair with integrated medication workflow solution.

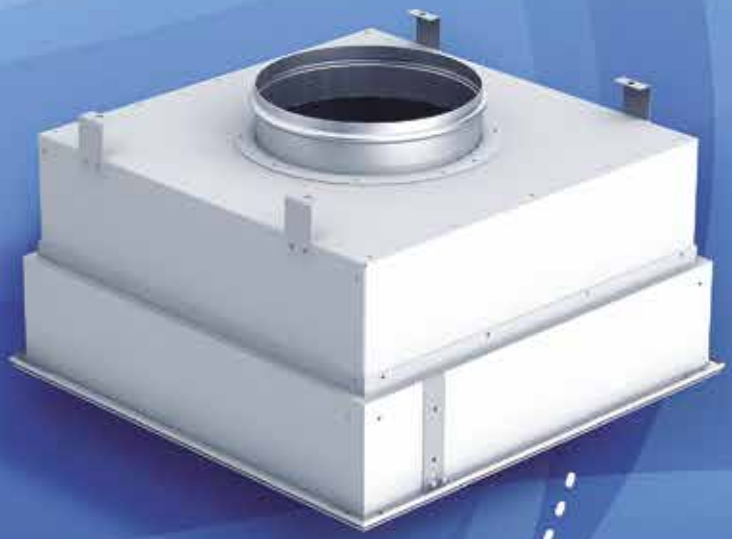
EUROMED communications

Фильтр
ТОВАРКОВО



- ПОТОЛКИ ПОДВЕСНЫЕ МОДУЛЬНЫЕ
- СТЕНОВЫЕ ОБЛИЦОВОЧНЫЕ ПАНЕЛИ
- СВЕТИЛЬНИКИ ДЛЯ ЧПП
- ЛОКАЛЬНЫЕ ЧИСТЫЕ ЗОНЫ
- ФИЛЬТРУЮЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОЧИСТКИ ЖИДКОСТЕЙ

- ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ФИЛЬТРЫ ОЧИСТКИ ВОЗДУХА EPA, HEPA И ULPA



- ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ МОДУЛИ (ФВМ)

- ПОТОЛОЧНЫЕ ВОЗДУХОРАСПРЕДЕЛИТЕЛИ С HEPA ФИЛЬТРАМИ

АО „Фильтр“

249855, Калужская обл., Дзержинский район,
п. Товарково, Промышленный мкр., д. 1

www.ftov.ru

Тел./факс: (48434) 4-10-10, 4-10-00
e-mail: filtr@ftov.ru