

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 2/2022

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

Доклад Дроздовой А.В. на 31-й конференции АСИНКОМ
с. 5-10



Линия упаковки таблеток в тубы,
фирма InterPharmTechnology

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

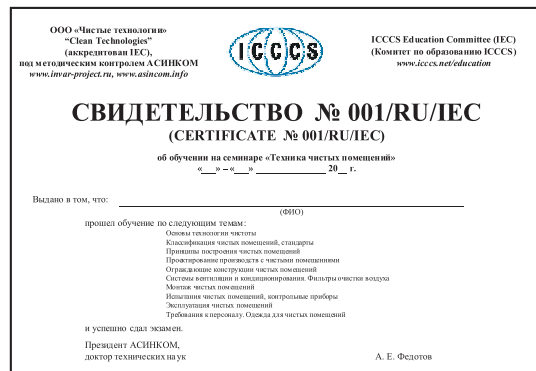
аккредитованы Комитетом по образованию **Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений (ICCCS – www.icccs.net)**.

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.



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.

Наши книги

Отечественные книги для практиков по основным проблемам, автор – президент АСИНКОМ, д.т.н., Федотов А. Е.:

- «Основы GMP», 2012 г., 576 стр.;
- «Производство стерильных лекарственных средств», 2012 г., 400 стр.;
- «Чистые помещения», 2015 г., 512 с.;
- главы по проектированию производств и больниц в европейском бестселлере «**Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare**», издательство Euromed, Лондон, 2017.

В книгах ясным и простым языком изложена суть предмета, приведены практические рекомендации и дан анализ типичных ошибок.

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



№ 96 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
В. Б. Смирнов
П. В. Нагорный
О. В. Проволович
Корректор
С. Е. Федотова

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 микрозагряз-
нений» (АСИНКОМ)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия, находящиеся
на информационном обслуживании
в АСИНКОМ 2

ОТ РЕДАКТОРА КОНФЕРЕНЦИЯ АСИНКОМ

Медицинские изделия: обеспечение
качества 3

ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИИ

Дроздова А. В.

Проектирование участка производства
шипучих таблеток, особенности технологи-
ческих решений и организации участков
таблетирования и упаковки 5

Якухина В. Д.

Проектирование производств БАДов.
Предотвращение перекрестных загряз-
нений и перепутывания материалов и
продукции. Выпуск разной продукции
на одном оборудовании 11

Ломая Т. Л.

Новое в фармацевтической
водоподготовке 15

ПРОБЛЕМЫ С ПРИЛОЖЕНИЕМ 1 К GMP ЕС

Федотов А. Е.

Гармонизация Приложения 1 с ISO
14644-1: посмотрим глубже 23

Книга "Чистые помещения 2021" 27

ОБУЧЕНИЕ И ВЫСТАВКИ

Выставка Технофарм 2022 в Новосибирске
и семинар АСИНКОМ 28

Семинар 27-29 сентября 2022 г. 30

Семинары по GMP и чистым помещениям
в 2022 г. Выездные семинары 31

INFORMATION

Companies
on ASEMCO
information services 2

EDITORIAL

Medical devices: quality
assurance 3

PRESENTATIONS AT THE CONFERENCE

Drozдова A. V.

Design of a facility for effervescent
tablets manufacturing, features of process
solutions and management for tableting
and packing sectors 5

Yakukhina V. D.

Design of BAA - Biologically Active Addi-
tives manufacturing. Prevention of cross
contamination and mixing of materials and
products. Processing of different products
on the same equipment 11

Lomaya T. L.

New in pharmaceutical water
treatment 15

GMP EU ANNEX 1 PROBLEMS

Fedotov A. E.

Harmonisation of Annex 1 and ISO 14644-1:
A deeper look 23

Book "Cleanroom 2021" 27

TRAINING AND EXHIBITIONS

"Technopharm" 2022 Exhibition in
Novosibirsk and ASNMCO's seminar 28

Seminar 27-29 september 2022 30

GMP and Cleanroom seminars in 2022.
Seminars at customers sites 31

*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
разместить рекламу на страницах
журнала.*

ИНФОРМАЦИЯ

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 легкосборываемых 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 "Балтжинжиниринг"	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 инженеринговая 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 область, 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 «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, Туроякское 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 «РСК Гарант»	193091, г. Санкт-Петербург, Октябрьская наб., д. 6, лит. В, пом.7-Н (46) Тел. +7 (921) 798-68-98, s.kaskevich@garantgroup.pro	Производство и монтаж конструкций чистых помещений. Производство в Новосибирске
ООО «ДЕАКСО РУС» ООО «ДЕАХО»	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

31-я конференция АСИНКОМ



**Федотов А.Е.,
президент АСИНКОМ,
доктор техн. наук**

17 мая 2022 г. в Москве состоялась 31-я конференция АСИНКОМ, в которой приняли участие более 30 специалистов от предприятий-производителей лекарственных средств и медицинских изделий, изготовителей оборудования, фирм, занятых проектированием, строительством и испытаниями чистых помещений.

В программу конференции вошли доклады:

Проблема качества медицинских изделий и ГОСТ ИСО 13485. Проект ГОСТ Р___ «Изделия медицинские. Требования к производству» (аналог GMP ЛС)	Федотов Александр Евгеньевич, президент АСИНКОМ, директор ООО «Чистые технологии» представитель РФ в ISO/TC 209 «Cleanrooms and associated controlled environments»
Контрактное производство медицинских изделий - ускорение процесса импортозамещения и локализации.	Петропавловский Андрей Александрович. Генеральный директор ООО «СтериПак Сервис»
Новое в фармацевтической водоподготовке	Ломая Татьяна Леонидовна Исполнительный директор, рук. отдела фарм. проектов АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»
Проектирование участка производства шипучих таблеток, особенности технологических решений и организации участков таблетирования и упаковки	Дроздова Анна Вячеславовна, руководитель направления продаж InterPharmTechnology Group
Проектирование производств БАДов. Предотвращение перекрестных загрязнений и перепутывания материалов и продукции. Выпуск разной продукции на одном оборудовании	Якухина Вера Дмитриевна, главный технолог ООО «Чистые технологии»
Контроль целостности НЕРА фильтров на месте эксплуатации. Суть и проблемы метода по ГОСТ Р ИСО 14644-3-2020	Лисица Д. П., АО «Вектор-Медика», Новосибирск, Федотов А. Е.
Проблемы применения существующей нормативной базы для контроля целостности фильтров стерилизующей фильтрации сжатых газов	Астахова Анна Юрьевна, к.б.н., генеральный директор ООО «Экспресс-Эко-Фильтр», Колганов Иван Михайлович, зав. лабораторией
Проекты ГОСТ Р ИСО 14644-14 о пригодности оборудования для использования в ЧП и ГОСТ Р ИСО 14644-16 об энергоэффективности ЧП	Федотов А. Е.
Моделирование потоков воздуха в ЧП.	
Опыт создания и эксплуатации чистых помещений. Дискуссия	

Часть докладов публикуется в данном выпуске журнала, остальные – по мере запросов читателей в следующем выпуске.

Проблема качества медицинских изделий и стандартов в этой области была рассмотрена в журнале № 1/2022. Результаты публичного обсуждения проекта ГОСТа Р «Изделия медицинские. Требования к производству» будут опубликованы после окончания обсуждения и подведения итогов.

Мы приглашаем всех принять участие в обсуждении. Проект стандарта высылается по запросу на почту: mail@asincom.info.



**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА
ОТ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДИТЕЛЯ**

- Вода очищенная
- Вода для инъекций
- Чистый пар
- Системы раздачи чистых сред и технологических газов
- Аквалаб – вода для лабораторий

- ПРОЕКТИРОВАНИЕ И ПОСТАВКА ОБОРУДОВАНИЯ
- РЕКОНСТРУКЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ СИСТЕМ ВОДОПОДГОТОВКИ
- РОССИЙСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО КАЧЕСТВА
- ВАЛИДАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ (DQ, IQ/OQ, PQ)
- ПРОВЕДЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ СЕМИНАРОВ И КОНСУЛЬТАЦИЙ

РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ С 1997 ГОДА

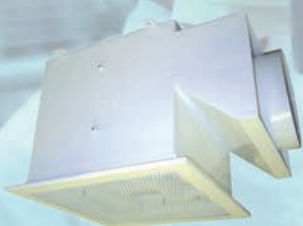
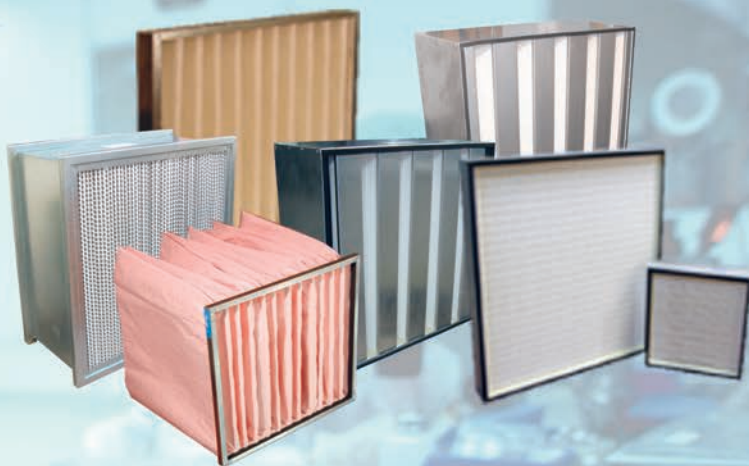
105318, г. Москва, ул. Ткацкая, д.1

+7 (495) 660-07-71

info@mediana-filter.ru



**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 EN 779-2014, ГОСТ Р EN 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

Проектирование участка производства шипучих таблеток.

Особенности технологических решений и организации участков таблетирования и упаковки

Доклад на 31-й конференции АСИНКОМ 17 мая 2022 г.



А. В. Дроздова,
руководитель направления продаж *InterPharmTechnology*,
вице-президент АСИНКОМ

В докладе рассмотрен опыт проектирования участка производства шипучих таблеток, выбор технологического и упаковочного оборудования, с акцентом на планировочные решения и их отличия от участка производства традиционных ТЛФ. Составляющие части технологии: автоматизированное технологическое оборудование, интегрированные производственные линии, оптимизация стадий процесса и площади чистых помещений.

Типовой состав производственного участка ТЛФ

- подготовка исходного сырья
- подготовка таблетмассы
- таблетирование
- первичная упаковка
- вторичная упаковка
- контроль качества
- вспомогательные помещения

Типовые стадии производства шипучих таблеток

- растарка/калибровка исходного сырья
- смешивание порошков (компактирование)
- таблетирование
- металлодетекция
- обеспыливание
- упаковка таблеток в тубы
- маркировка туб
- упаковка туб в картонную пачку.

Пример планировочных решений и схемы производства традиционных таблеток

Важным вопросом для получения таблеток с заданными параметрами качества является подготовка таблетмассы и выбор оборудования для работы с порошками и таблетирования. Схема стадий производства ТЛФ будет представлена на базе решений от международной компании Comasa (Аргентина-Испания) и показана на Рис. 1.

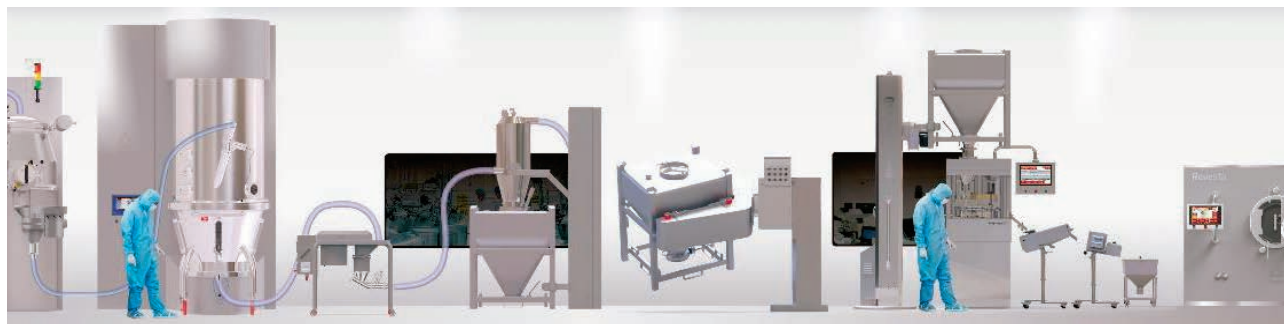


Рис. 1 *Схема производства традиционных ТЛФ. Стадии процесса: подготовка исходного сырья – смешивание и увлажнение порошков – грануляция – сушка – калибровка гранулята – опудривание и усреднение серий – таблетирование – металлодетекция – обеспыливание – покрытие таблеток оболочкой.*

Планировка участка производства традиционных таблеток показана на Рис. 2

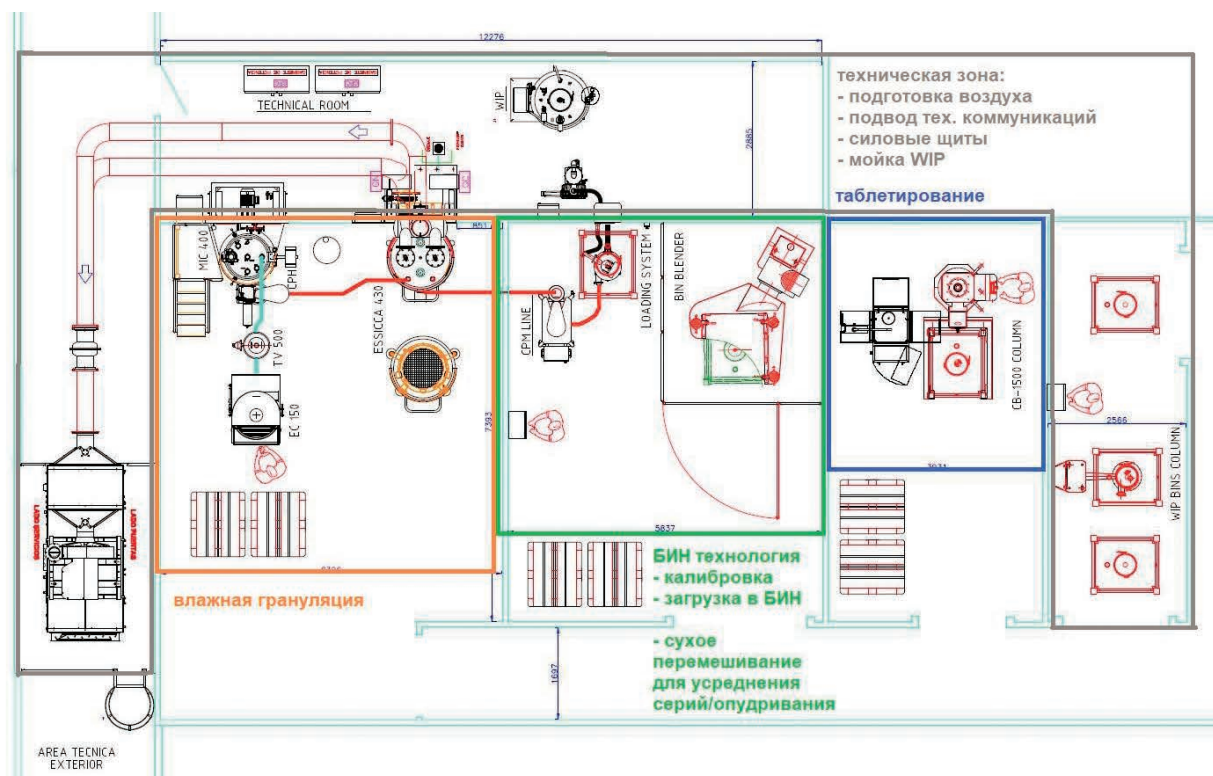


Рис. 2 Планировочные решения производства традиционных ТЛФ. Стадии подготовки исходного сырья (не показано), грануляции, смешивания, таблетирования, упаковки (не показано) проводятся в отдельных помещениях.

Отдельно хотели бы отметить большую вариантность организации процессов мойки оборудования (ручная/WIP), перегрузки полупродукта между стадиями (ручная/вакуумная/гравитационная) и оборудования для сухого перемешивания порошков и гранулята. Стадия перемешивания для усреднения серий/опудривания может быть организована в традиционных смесителях различной формы (двойной конической, V-образный, «пьяная бочка» и пр.), а также с использованием современной БИН технологии, которая не требует промежуточной перегрузки продукта для временного хранения и дозирования в таблет-пресс, что позволяет эффективно использовать время работы линии грануляции и персонала.

Таблетки могут быть упакованы в блистер, банку, саше и пр.

Технология приготовления традиционных ТЛФ в целом остаётся за рамками настоящего доклада, далее перейдём к нюансам технологии и размещения оборудования для производства шипучих таблеток.

Пример планировочных решений и схемы производства шипучих таблеток

Главными особенностями, которые обуславливают отличия в исполнении и размещении оборудования для шипучих таблеток являются несколько технологических факторов:

- высокая хрупкость шипучих таблеток, большие риски повреждения таблеток при пересыпке
- особенные требования к микроклимату в производственных помещениях, как правило, относительная влажность не более 20-25% и температура 18-20°C

– данный продукт представляет собой БАД, а не ГЛС, соответственно, могут иметь место некоторые послабления при производстве и контроле качества продукта

Проанализированный нами опыт реализации действующих участков производства шипучих таблеток свидетельствует о том, что многие производства используют зонирование помещений, отличное от производства традиционных ТЛФ, а именно несколько производственных стадий объединяются в одном помещении. Могут быть рекомендованы следующие типовые схемы зонирования помещений:

- подготовка исходного сырья и подготовка таблетмассы в помещении №1, таблетирование и первичная упаковка в помещении №2, вторичная упаковка в помещении №3
- подготовка исходного сырья в помещении №1, подготовка таблетмассы, таблетирование и первичная упаковка в помещении №2, вторичная упаковка в помещении №3
- подготовка исходного сырья, подготовка таб-

летмассы, таблетирование и первичная упаковка в помещении №1, вторичная упаковка в помещении №2.

Такая организация производственного участка позволяет не только минимизировать площади участка в виду дорогостоящей системы вентиляции для поддержания требуемых климатических параметров при производстве шипучих таблеток, но и снизить риски для продукта. При перемещении полупродукта через коридоры между стадиями, значительно выше колебания температуры и влажности за счёт интенсивного движения персонала и потоков воздуха между зонами.

БИН-технология не используется для производства шипучих таблеток в виду того, что не имеет в данном случае преимуществ перед традиционными смесителями, так как отсутствуют стадии промежуточного хранения продукта. Существенным недостатком БИН-смесителей будут большие площади для перемещения и разворота габаритных БИН-контейнеров, а также необходимость увеличения высоты производственных помещений для позиционирования БИН-контейнеров над таблет-прессом.

Рассмотрим подробнее типовую схему производства шипучих таблеток на Рис. 3.

Наиболее распространенной технологией производства шипучих таблеток является смешивание порошковой смеси в традиционном сухом смесителе, пересыпка в контейнеры небольшого объёма для дозирования в таблет-пресс и дальнейшее прямое прессование в роторном таблетировочном прессе.

Традиционная влажная грануляция порошков не используется из-за крайне высокой чувствительности продукта к влажности. Для улучшения качества таблетмассы и снижения проблем при прямом прессовании может быть рассмотрена альтернативная технология сухой грануляции – компактирование.

Для упаковки шипучих таблеток используются пластиковые или алюминиевые тубы и стрипы (вид саше-пакетов).

В докладе рассмотрены решения компания Gordic (Швеция), которая производит линии упаковки шипучих таблеток в тубы с использованием максимального бережного обращения с продуктом на

всех этапах, от приёмки с таблет-пресса до передачи укупоренных туб на картонажную машину. Пример такой линии представлен на Рис. 4.



Рис. 4 Линия упаковки таблеток в тубы. Слева выход конвейера с наполненными тубами за пределы чистой зоны, на картонажную машину. Справа система Airslide для бережной подачи шипучих таблеток на «воздушной подушке». По центру основные узлы машины (стол для счёта таблеток, бункер для загрузки крышек, устройство для загрузки туб в преднаполненные каскеты). Движущиеся части машины снабжены ограждениями для защиты оператора.

Главной особенностью машин Gordic является инновационная система наполнения туб. Когда круглый предмет, такой как таблетка, попадает во вращающийся цилиндр, он тоже начинает вращаться. В итоге, он переходит в положение, перпендикулярное цилиндру. Компания запатентовала эту идею как систему ROTAFILL®. Это уникальная технология для бережного счёта и упаковки плоскоцилиндрических таблеток в тубы, она особенно подходит для таких хрупких продуктов как шипучие таблетки.

Вторичная упаковка туб (в картонную пачку) будет представлена на базе решений от корпорации Hoonga (Южная Корея). Узел передачи туб с конвей-

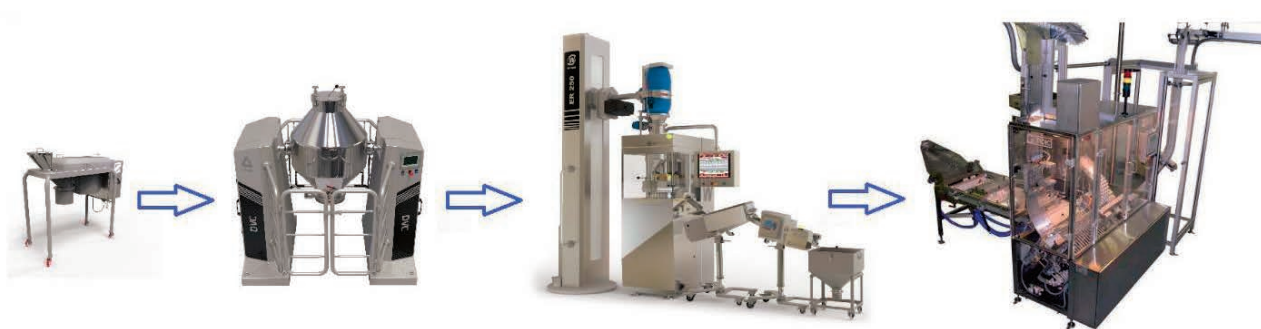


Рис. 3 Схема производства шипучих таблеток. Стадии процесса: подготовка исходного сырья – смешивание порошков – таблетирование – металлодетекция – обеспыливание – упаковка в тубы.

ера одной машины на другую был продуман совместно инженерами обеих компаний. Нюанс проработки узла стыковки двух линий заключался в том, что тубы должны быть позиционированы горизонтально при передаче с конвейера упаковочной машины на конвейер картонажной машины, чтобы было решено с использованием конвейера FlexLink. Граница чистой зоны проходит по данному конвейеру передачи туб с первичной на вторичную упаковку.

С видео о машинах Gordic вы можете ознакомиться по ссылке в QR-коде.



Отличия продуманных решений для упаковки шипучих таблеток заключается в понимании свойств продукта и технологии их производства. Отметим несколько ключевых факторов, которые обычно не встречаются в бюджетных китайских решениях, но крайне важны для обеспечения производства высококачественного продукта:

1. Необходимо крайне бережное отношение к таблеткам в виду их высокой хрупкости.

Оптимальным методом подачи шипучих таблеток с таблет-пресса на упаковку в тубы является прямая коммутация машин через конвейер, таким образом, таблетки принимаются с пресса и подаются на счётный стол упаковочной машины в горизонтальном положении, что исключает их повреждение.

Немаловажным нюансом является то, что горизонтальное положение важно поддерживать также при металлодетекции и обеспыливании таблеток. Традиционные металлодетекторы и обеспыливатели не решают эту задачу т.к. таблетка «залетает» в машину под произвольным углом, ударяется о стенки и о другие таблетки, что повышает риск брака продукта (сколы, разлом на части и пр.).

Пример оригинальной организации приёмки таблеток с металлодетектора и подачи на упаковочную машину в тубы в условиях ограниченного пространства показан на Рис. 5. Данное решение было реализовано в виду того, что стандартный конвейер подъёма таблеток был бы слишком длинным из-за ограниченного угла подъёма, чтобы таблетки не соскальзывали в обратном направлении.

Компания Gordic предлагает интересное решение – перфорированный конвейер Airslide, в отверстия которого снизу подаётся сжатый воздух, и та-

блетки как-бы парят над его поверхностью. Данное решение применяется для продуктов с особой хрупкостью.

По этой же причине нежелательна ручная загрузка таблеток в бункер. Если данный метод применяется в проекте, то обязательна установка системы отбраковки сломанных таблеток. Минус по сравнению с прямой коммутацией с прессом в этом случае заключается в том, что отбраковку будут проходить таблетки только со значительным повреждением, таблетки с небольшими сколами система не отбракует.

Так как продукт представляет собой БАД, а не ГЛС, то промежуточный контроль качества продукта и карантинное хранение до получения результатов, не обязателен. Таким образом, стадии таблетирования и упаковки могут быть организованы непрерывно, без перегрузки в контейнеры после приёмки с таблет-пресса и последующей подачи в упаковочную машину.



Рис. 5 Решение для подъёма таблеток с уровня выхода металлодетектора на уровень входа машины для упаковки таблеток в тубы, в условиях ограниченной площади помещения.

2. Необходима координация машин друг с другом по производительности

Как отмечалось ранее, процесс таблетирования, первичной и вторичной упаковки шипучих таблеток может быть организован в виде непрерывной стадии. Для этого машины должны быть механически состыкованы друг с другом с помощью конвейеров и скоординированы по производительности.

По коммутации таблет-пресса с машиной упаковки таблеток в тубы помимо ранее отмеченного нюанса по транспортировке таблеток в горизонтальном положении важно учитывать и настраивать точную производительность таблет-пресса, чтобы таблетки не скапливались на счётном столе и конвейере при избыточной производительности таблет-пресса, а также не происходила частая остановка упаковочной линии при недостаточной производительности таблет-пресса. Важно отметить то, что для малопроизводительных машин упаковки в тубы вопрос усложняется тем, что промышленные таблет-прессы будут работать в нижнем диапазоне допустимой скорости турели, что даёт повышенную нагрузку на

редуктор. Для увеличения срока службы пресса, снижения частоты тех. обслуживания и рисков поломки, для данного применения может быть рекомендована установка более мощного редуктора с завода.

По коммутации машины упаковки таблеток в тубы с картонной машиной для упаковки туб в картонную пачку важна стабильность работы обеих машин и поддержание заданной производительности, а также передача продукта с одного конвейера на другой. Как правило, картонной машине проще принять тубу, заранее ориентированную в горизонтальное положение. Эту задачу, а также задачу маркировки туб мы рекомендуем решать с помощью конвейера подачи в зоне поставки производителя машины для упаковки в тубы. При проектировании конвейера стороннего производителя возникает слишком много мест стыковки оборудования друг с другом и взаимной настройки.

3. Необходима гибкость решений

Приведём лишь несколько примеров развития производства шипучих таблеток из жизненного цикла предприятия.

Начало производства определённых типов витаминов (например, витамина D) может потребовать включения в линию миксера с высоким усилием сдвига для распределения крайне малого объёма активного компонента в большом объёме смеси, так как эффективности и однородности перемешивания обычных смесителей может быть недостаточно для получения продукта заданного качества. В данном случае потребуется включения в линию дополнительной единицы оборудования для приготовления либо всего объёма смеси, либо премикса меньшего объёма для последующего смешивания с оставшейся частью порошковой смеси в традиционном смесителе.

Увеличение объёмов производства может потребовать дополнительной автоматизации процессов, от перехода с ручной подачи таблеток/туб на автоматическую коммутацию с ниже- и вышестоящим оборудованием, также, возможно, организацию автоматической подачи туб из удалённого бункера. Данные решения будут продемонстрированы на видео реализованных проектов, важно, чтобы оборудование имело возможность дооснащения подобными опциями в будущем непосредственно на объекте.

Важно также отметить, что не все машины для упаковки таблеток в тубы малой производительности (в том числе европейского производства) имеют возможность смены форматной оснастки под другие типоразмеры продукта (размер таблеток, туб, крышек). Эта особенность отличает данные упаковочные решения от других типов упаковки, например, широко распространённой упаковкой в блистер для традиционных ТЛФ, где это лишь вопрос стоимости, а сменная форматная оснастка является нормой рынка.

Примеры упаковочных решений для шипучих таблеток

Пример чертежа машины для упаковки таблеток в тубы производительностью 60 туб/мин показан на Рис. 6

1 – машина упаковки таблеток в тубы с ручной загрузкой туб в преднаполненные кассеты

2 – конвейер подачи и стол для счёта таблеток (подача таблеток вручную в бункер)

3 – принтер для нанесения маркировки на тубу

4 – конвейер для передачи туб на картонную машину

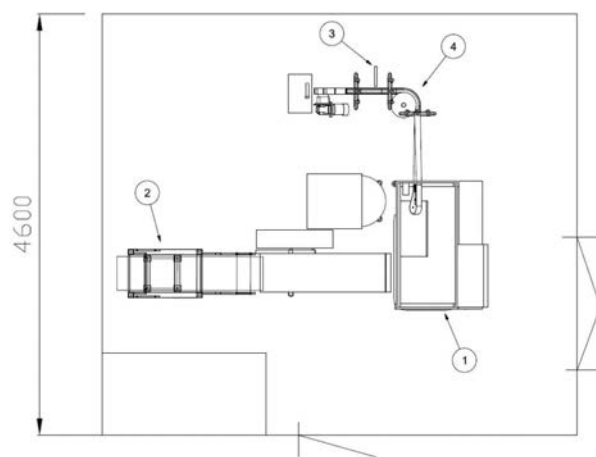


Рис. 6 Пример линии упаковки шипучих таблеток в тубы 60 туб/мин

Пример чертежа машины для упаковки таблеток в тубы производительностью 35 туб/мин показан на Рис. 7. В данной машине реализована коммутация с таблет-прессом и картонной машиной через конвейеры FlexLink.

Компактирование

Работа с промежуточным продуктом в форме порошка связана с определенными трудностями. Это прежде всего повышенное пыление в производственной зоне, что несет в себе риски для персонала, продукта и оборудования.

По сравнению с использованием гранулята, таблет-прессы работают с порошком на более низкой скорости (т.е. при меньшей производительности). Помимо этого, существенно повышается риск повреждения оборудования за счёт попадания мелкодисперсных частиц порошка в движущиеся части машин, что особенно критично для дорогостоящего пресс-инструмента и подвижных частей шнековых дозаторов. Самые частые проблемы в работе оборудования на порошке – это заклинивание и затирание пресс-инструмента и шнека, повышенная абразивность продукта и налипание в матрицах.

Компактирование – это чрезвычайно экономически эффективная технология гранулирования, которая не требует установки габаритного и дорогостоящего оборудования, такого как миксер с высоким усилием сдвига и сушка в псевдооживленном

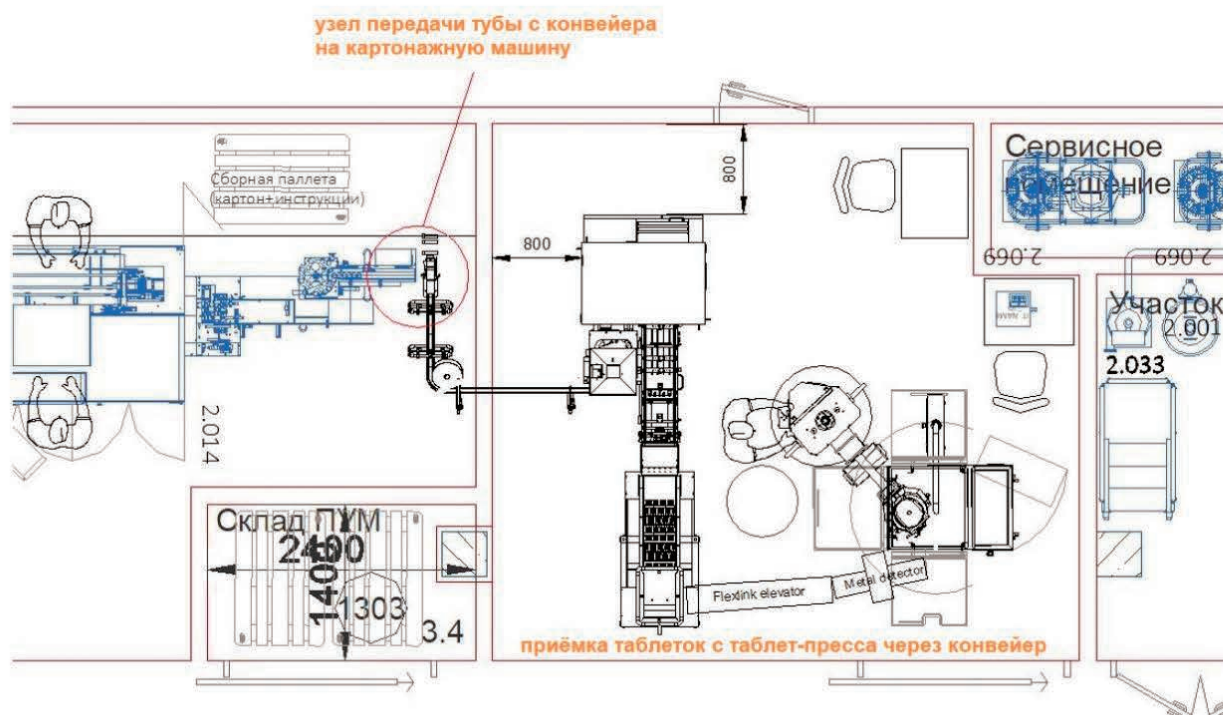


Рис. 7 Пример линии упаковки шипучих таблеток в тубы 35 туб/мин

слое. Технология компактирования решает задачи гранулирования для продуктов, которые не могут быть получены традиционным методом из-за негативного влияния связующего вещества на качество продукта.

Мы можем рекомендовать протестировать технологию компактирования для производства ши-

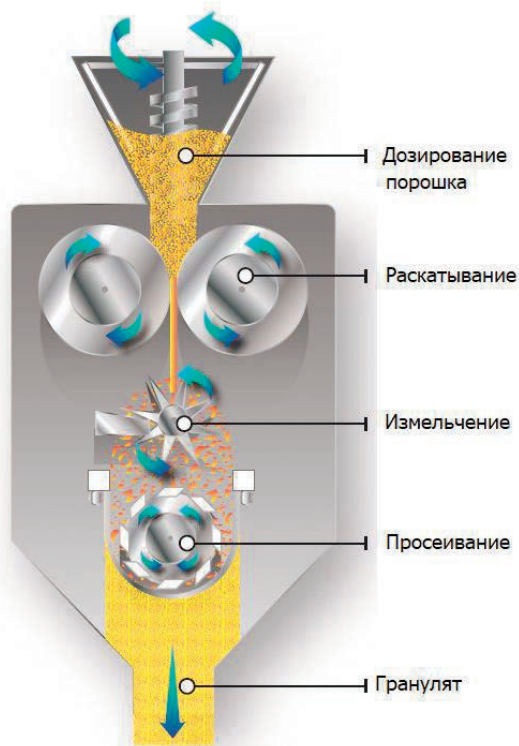


Рис. 8 Принцип работы компактора для сухо-гранулирования порошков.

пучих таблеток, в случае возникновения обозначенных выше проблем при таблетировании. Принцип работы машины показан на рис. 8

Пресс-инструмент

Совместно с дозированием стеаратов в таблет-пресс, важным аспектом производства шипучих таблеток является использование специального пресс-инструмента с покрытием для предотвращения налипания. Данные решения будут представлены от ведущей компании по производству пресс-инструмента и решений для его обслуживания, компании IHolland.

Заключение

Комплексный проект, который включает все стадии процесса, имеет много нюансов при производстве шипучих таблеток, такие как необходимость поддержания низкой влажности, бережное обращение с таблетками в виду их высокой хрупкости, координация производительности машин для их автоматизированной работы в линию.

Ввиду большого количества вопросов на границе зоны ответственности сырьё/подготовка таблет-массы/процесс таблетирования/пресс-инструмент/первичная упаковка/вторичная упаковка, важно налаженное сотрудничество между заводами-производителями оборудования, проектировщиком и локальной инженерной службой поставщика для разработки комплектного решения, интегрированного в производственный процесс предприятия.

Проектирование производств БАДов.

Предотвращение перекрестных загрязнений и перепутывания материалов и продукции. Выпуск разной продукции на одном оборудовании

Доклад на 31-й конференции АСИНКОМ 17 мая 2022 г.

В. Д. Якухина,
главный технолог ООО «Чистые технологии»

Помимо медицинских изделий, биомедицинских клеточных продуктов и лекарственных средств, на российский рынок ежегодно поступает множество биологически активных добавок (БАД).

В последние годы отмечается рост потребления БАДов. Аналитики AlphaRM подсчитали, что в 2021 году аптеки РФ продали 480,4 млн упаковок БАД на 101 млрд руб. Это составило 6% от общей выручки аптек в прошлом году.

БАД – что это?

Согласно ТР ТС 021/2011: Биологически активные добавки к пище (БАД) - природные и (или) идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции. В соответствии с законодательством Европейского Союза (ЕС) Пищевая добавка определяется как:

дополнение к обычному рациону питания;

являются концентрированными источниками питательных веществ или других веществ с питательным или физиологическим эффектом, отдельно или в сочетании;

продаваемые в дозированной форме (капсулы, таблетки, таблетки, пилюли и другие подобные формы, саше с порошком,

флаконы для дозирования капель и другие подобные формы); предназначены для перорального приема.

Новый термин (Россия и ТС)

Пищевая продукция нового вида это:

- пищевая продукция (в том числе пищевые добавки и ароматизаторы), ранее не использовавшаяся человеком в пищу у нас, а именно: с новой или преднамеренно измененной первичной молекулярной структурой;

- состоящая или выделенная из микроорганизмов, микроскопических грибов и водорослей, растений, животных, полученная из ГМО или

- с их использованием, наноматериалы и продукты нанотехнологий;

- за исключением пищевой продукции, полученной традиционными способами, находящейся в обращении и в силу опыта считающейся безопасной.

Европа: термин «новая пища»

В Европе широко используется термин «новая пища» (Novel food). В эту категорию продуктов попадают и БАДы, не обращавшиеся на рынке до 1997 года, например, масло, богатое омега-3 кислотами, полученное из крилевого жира.

Безопасность таких продуктов находится под более пристальным надзором.

Состав БАДов

Состав БАДов регламентируется СанПином 2.3.2.1078-01 о безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. В состав могут входить, например:

- витаминные комплексы;
- моновитамины;
- белки (протеины);
- аминокислоты;
- липиды животного и растительного происхождения;
- микроэлементы (цинк, магний, йод и пр.);
- пребиотики и пробиотики;
- растительное сырье, экстракты растений;
- продукты переработки морских организмов;
- продукты переработки мясомолочного сырья.

Некоторые производители БАДов для повышения эффективности могут включать активные действующие вещества лекарственных средств.

Назначение БАДов

БАДы применяют с целью обогащения рациона отдельными пищевыми и биологически активными веществами и их комплексами.

БАДы не предназначены для диагностики и лечения.

БАДы не являются лекарствами (не смотря на наличие в них сходных компонентов) и относятся к пищевым продуктам.

Действие БАДов - БАДы должны быть безопасными, не наносить вред здоровью потре-

бителей (в т.ч. лицам особой категории: детям, аллергикам, диабетикам ...).

Назначение лекарственных средств (ЛС)

Назначение лекарственных средств определяется законодательством РФ как профилактика, диагностика, лечение заболевания, реабилитация и др.

Они могут включать в себя сильнодействующие компоненты, которые не содержатся в продуктах питания.

В чем разница между БАД и ЛС

Для БАДов - клинические исследования не обязательны, их безопасность подтверждается при госрегистрации. Однако, такие исследования помогают повысить доверие покупателей, формируют репутацию торговой марки и доказывают эффективность продукта.

Лекарственные средства - длительный путь от разработки до внедрения, необходимы лабораторные, доклинические, клинические испытания и долгий путь регистрации.

Нормативные документы (Россия и Таможенный Союз)

Действуют следующие документы:

- ТР ТС 021/2011 Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 14 июля 2021 года);

- ТР ТС 027/2012 О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания;

- ГОСТ Р 56202-2014 Продукция пищевая специализированная. Биологически активные добавки к пище. Требования к производству в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (GMP).

Нормативные документы (ЕС):

- Food Supplements Europe Guide to Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements - Пищевые добавки. Европейское руководство по надлежащей производственной практике для производителей Пищевых Добавок;

- ВОЗ – Общий стандарт на пищевые добавки - GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995, Adopted in 1995. Revision 1997, 1999, 2001, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019;

- другие документы.

Надзорные органы

Регулированием производства БАДов занимается Роспотребнадзор, производства лекарственных средств - Росздравнадзор.

Производители

1. Требования согласно ТР ТС 021/2011:

- Изготовитель пищевой продукции - организация независимо от ее организационно-правовой формы или индивидуальный предприниматель, в том числе иностранные, осуществляющие от своего имени производство (изготовление) пищевой продукции для реализации приобретателям (потребителям) и несущие ответственность за соответствие этой продукции требованиям технических регламентов.

2. Собственное производство или контрактное производство?

3. Производитель лекарственных средств - может или нет производить БАДы?

Что общего в организации производств БАДов и ЛС?

Общими являются:

- требования к организации производства (помещения, точность, микроклимат, обученный персонал, контроль качества и т.д.);

- состав компонентов (вспомогательные вещества и пр.);

- технологические операции и лекарственные формы (приготовление смесей, таблетирование, капсулирование, упаковка и пр.);

- оборудование;

- требования к продукции по микробиологической чистоте;

- требования к отсутствию загрязнений и перекрестных загрязнений.

Микробиологическая чистота (таблица 1)

Проектирование производств БАДов

ГОСТ Р 56202-2014 устанавливает требования к производственным помещениям, п. 7.2.2: Планировка, конструкция, строительство и размер помещений должны:

- обеспечивать соответствие нормам санитарии и гигиены, и поддержание постоянных температуры и влажности;

- предотвращать перекрестное загрязнение помещений и загрязнение из внешних источников (например, птицы, грызуны и насекомые).

ГОСТ Р 56202-2014 устанавливает требования к оборудованию:

- 7.4.1 Конструкция и размещение производственного оборудования должны обеспечивать защиту загруженных в оборудование сырьевых компонентов, их смесей и готовой БАД от загрязнения, в т.ч. загрязнения в результате утечек или попадания смазки деталей оборудования.

Требования к производству ЛС

Правила GMP: Перекрестная контаминация должна быть предотвращена для всех ЛС. Меры по предотвращению перекрестной контаминации должны быть соизмеримы с рисками. В зависимости от уровня риска могут потребоваться выделенные:

- помещения;

- оборудование;

- производственные участки.

Таблица 1. Микробиологическая чистота

Показатель	Лекарственные средства (для приема внутрь) ОФС.1.2.4.0002.15	БАДы ТР ТС 021/2011 (табл.1.9 Допустимые уровни)
Общее число аэробных микроорганизмов	Не более 10^3 КОЕ в 1 г (мл)	Не более 5×10^3 Не более 5×10^4
Общее количество дрожжевых и плесневых грибов	Не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл)	Не более 100
<i>Escherichia coli</i>	Отсутствие в 1 г (мл)	Не допускаются в 1,0 г
<i>Salmonella spp.</i>	Отсутствие в 10 г (мл)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Отсутствие в 1 г (мл)	Не допускаются в 1,0 г

Загрязнения и перекрестные загрязнения

Нужна оценка рисков загрязнений и перекрестных загрязнений.

Следует обеспечить безопасность лекарственных средств и БАДов.

Виды загрязнений

Различаются следующие виды загрязнений:

- физические частицы (волокно, механические частицы, пр.);
- химические (влаги, пары, растворители, молекулы других лекарственных средств);
- биологические (бактерии, вирусы, микробы);

В пищевых продуктах могут быть тяжелые металлы, радионуклиды и пр.

Перекрестные загрязнения

Чем опасны перекрестные загрязнения?

Перекрестные загрязнения в производстве лекарственных средств стали серьезной проблемой для производителей и экспертов. Они влияют на качество выпускаемой продукции. Перекрестные загрязнения создают серьезную проблему и для здоровья пациентов и персонала, занятого в производстве.

Перекрестные загрязнения, как правило, являются скрытым дефектом.

Проблема с перекрестными загрязнениями

Перекрестные загрязнения могут быть не выявлены при контроле качества:

- контроль может быть не предусмотрен;
- выборочный контроль не позволяет получить полную оценку о наличии или отсутствии перекрестных загрязнений;
- чувствительность аналитических методов контроля может быть не достаточной.

Для производителей крайне важно иметь соответствующие процедуры, чтобы предотвратить риски загрязнения и доказать отсутствие загрязнения путем предоставления подробной документации. Опасности и негативные последствия, которые может вызвать этот процесс, многочисленны.

К чему могут привести перекрестные загрязнения?

Они могут вызвать опасные для жизни реакции (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции), которые могут возникнуть в результате возможного приема перекрестно загрязненных лекарственных средств или БАДов.

Принятие мер против перекрестного загрязнения, таким образом, становится чрезвычайно важным.

Независимо от наличия современного оборудования и средств защиты (отсутствие контакта с оператором, автоматизация, использование одноразового оборудования и пр.) производители должны сначала оценить риск перекрестных загрязнений.

Это имеет решающее значение для принятия решения о совместимости производств БАДов и лекарственных средств на одном участке, на одном и том же оборудовании как на собственном производстве, так и при контрактном.

Оценка источников загрязнений

Источниками загрязнений могут быть;

- оборудование;
- воздух;
- производство;
- персонал и др.

Важными этапами защиты от загрязнений являются проект, очистка оборудования и защита от указанных факторов.

Причины перепутывания и перекрестных загрязнений

Обычная практика работы большинства фармацевтических предприятий, проводимая с учетом экономического фактора, времени и работы оборудования предусматривает:

- обширную номенклатуру

различных препаратов, в т. ч. и различных фармакотерапевтических групп;

- несколько производственных линий для различных ЛС с различными АФС и вспомогательными веществами;
- одновременную работу на производственных линиях;
- одинаковые упаковки;
- в производственных помещениях находится оборудование, которое не задействовано в данном конкретном производстве;
- упаковку или переупаковку.

Некоторые из основных причин перекрестного загрязнения включают, но не ограничиваются ими:

- отбор проб;
- взвешивание;
- хранение или транспортировка;
- возможный перенос микроорганизмов.
- производство: переход активных ингредиентов из одной линии в другую, который может легко произойти из-за неконтролируемого распространения пыли или газов (например, неправильно организовано направление воздушных потоков);
- остатки веществ на перчатках, одежде операторов;
- остатки веществ на оборудовании и в оборудовании;
- механический перенос загрязнений персоналом на обуви (общезаводской персонал: механики, электронщики, складские работники).

Разработка мер против перекрестных загрязнений становится важным этапом в создании производства. Преследуются две цели:

- выявление потенциальных источников загрязнений и перекрестных загрязнений;
- выработать решения по минимизации и предотвращению загрязнений и перекрестных загрязнений, происходящих в пределах производства.

Что делают регуляторы

Регулирующие органы во всем мире создали правила и инструкции для производства по GMP для предотвращения перекрестного загрязнения для защиты пациентов и работников.

Нормативные документы

- Правила GMP ЛС: п. 5.20. *Для оценки и контроля риска перекрестной контаминации производимой продукции должен быть использован процесс управления рисками для качества, включая оценку активности и токсикологическую оценку.*

- ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/169430/2012, 20 November 2014 г выпустило руководство «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities». (Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье для идентификации рисков при производстве различных ле-

карственных средств на одном участке). Утвержден 20 ноября 2014 г.

- включены в правила GMP ЕС часть III раздел 6: Руководство по установлению пределов воздействия на здоровье для риска при производстве различных лекарственных средств на одном оборудовании.

- Опубликованы 14.01.2020:

Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях.

- Опубликовано 21.05.2020:

Рекомендация: Руководство по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества.

В 2015 г. были пересмотрены главы 3 и 5 правил производства лекарственных средств GMP ЕС с целью обеспечения мер по предотвращению перекрестной контаминации, основанных на **анализе активности и токсикологических данных** препаратов.

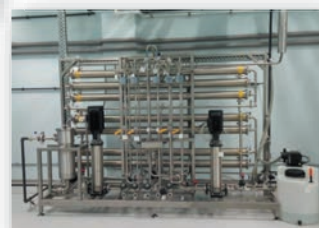
В правилах, утвержденных приказом №916 Минпромторга от 14 июня 2013 г., таких требований нет.

Эти требования изложены в Правилах надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии 03.11.2016 г. №77.



31-ая конференция АСИНКОМ
17 мая 2022г., г. Москва

Новое в фармацевтической водоподготовке.



Исполнительный директор
Руководитель отдела фарм. проектов
Ломая Татьяна Леонидовна

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ МЕДИАНА-ФИЛЬТР

- Год основания 1997
- Более **25 лет** в проектировании, разработке, изготовлении и поставке установок водоподготовки для чистых производств
- Более **150** выполненных проектов в фармацевтической водоподготовке, более **5000** лабораторных систем водоочистки
- Численность сотрудников более **350** человек
- **3** доктора наук, **20** кандидатов наук
- Административно-Технический Центр, г. Москва
- Производственно-Технический Центр, г. Подольск (около **10 000м²**)

2

Компетенции Компании

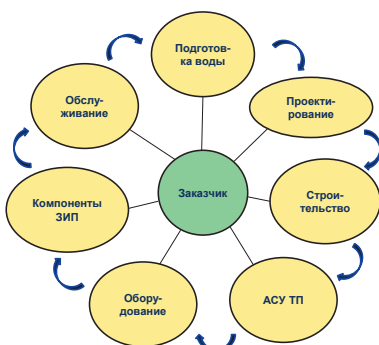
- Водоподготовка
- Очистка сточных вод
- Водооборотные циклы
- Лабораторные установки получения сверхчистой воды
- Проектные работы



Фармацевтическая водоподготовка по GMP – наша специализация

3

Полный цикл работ



4

Валидация систем водоподготовки

- Уникальный пакет валидационной документации
- Гибкие варианты исполнения документации

DQ

FAT/SAT

IQ

OQ

5

Производственно-технический центр



- Производственно-складской комплекс общей площадью около **10 000 м²**
- собственная котельная мощностью 700 кВт
- автономное электроснабжение 200 кВт
- общая территория центра **более 1 Га**

6

Научно-исследовательский центр и метрологическая лаборатория



7

АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР» - член ISPE

Наше оборудование сертифицировано, имеет регистрацию Министерства Здравоохранения РФ, РБ, Казахстана выпускается в соответствии с современными требованиями надлежащего производства (ISO 9001), международными руководящими документами и стандартами (с GMP, ISPE, FDA и пр.).



8

Нормативная база

- Выбор типа (качества) воды, используемой в производстве лекарственного препарата, должны быть обоснованы и зафиксированы в регистрационном досье на ЛП.
- Качество ВО и ВДИ определяется по ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная» и ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций», Государственная фармакопея РФ XIV издания, 2018.
- То, как должна быть спроектирована, построена, введена в эксплуатацию и контролироваться система водоподготовки регулируется «Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств», утвержденными Приказом № 916 Минпромторга РФ.

9

Производство по GMP. Нормативная база

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии №77 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия
- Рекомендация №31 от 13.12.2017 г. «О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств» (Евразийская экономическая комиссия)
- Приемлемая категория воды в значительной степени **зависит от стадии**, на которой она используется в процессе производства, **последующих технологических операций**, а также от природы готовой продукции.

10

[1] п. 5 «Качество воды для применения в фармации»

п.5.2. Вода, используемая в ходе производства АФИ и ЛП, исключая воду присутствующую в качестве вспомогательного вещества в окончательной рецептуре.

Таблица 4 Вода, используемая в производстве ЛП

Тип производства	Минимально приемлемое качество воды
Гранулирование	Вода очищенная**
Нанесение покрытий на таблетки	Вода очищенная
Вода, используемая в составе рецептуры перед нестерильной лиофилизацией	Вода очищенная
Вода, используемая в составе рецептуры перед стерильной лиофилизацией	Вода для инъекций

** - иногда достаточно воды питьевого качества

11

Определение типа воды. Выводы

Итак, для каждой стадии производства АФИ и ЛП для человека и для применения в ветеринарии должен быть определен тип (категория) используемой воды:

- ✓ Вода питьевая по СанПиН 2.1.3684-21 (введен с 01 марта 2021 г.)
- ✓ Вода питьевая с дополнительными требованиями (например, умягченная)
- ✓ Вода очищенная
- ✓ Вода очищенная с дополнительными требованиями (например, апиrogenная)
- ✓ Вода для инъекций
- ✓ Вода для инъекций с дополнительными требованиями (например, по типу недопустимых микроорганизмов)

12

Основные изменения в ФС.2.2.0019.18 и ФС.2.2.0020.18



- Из обеих фармакопейных статей исключен **показатель «рН»**
- Для ВО исключено требование: «Хранение и распределение воды очищенной осуществляют в специальных сборниках, оно не должно превышать 3 сут.»
- Теперь требование для хранения и распределения ВО звучит так: «Вода очищенная хранится и распределяется в условиях, **предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой контаминации**»
- Для ВДИ исключено требование: «Хранения воды для инъекций осуществляют в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции при температуре не ниже 85 °С, в течение не более 1 сут.»
- Теперь требование для хранения и распределения ВДИ звучит так: «Воду для инъекций хранят и распределяют в условиях, **предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой контаминации**».

13

Основные изменения в Ph.Eur.

Monograph 9,10 (действующая Ph Eu 11)

«Вода очищенная» (Ph. Eur. Monograph 0008).
Последние изменения в 9.4 (исключен тест на тяжелые металлы)

Пересмотрена фармакопейная статья (монография)
«Вода для инъекций» (0169), допускаются **отличные от дистилляции методы получения воды инъекционного качества (9.1)**, требование мониторинга ТОС

Добавлена новая фармакопейная статья (монография)
«Вода для приготовления экстрактов» (2249)
{Water for preparation of extracts} (10.0)

Отменена фармакопейная статья (монография)
«Вода высокоочищенная» (1927) – последняя редакция, где упоминалась – 6.3.



14

Метод получения ВДИ

Вода для инъекций (Ph. Eur. Monograph 0169):

Её получают или:

1. дистилляцией с использованием оборудования, чьи контактирующие с водой поверхности выполнены из нейтрального стекла, кварца или подходящего металла, и которые оснащены эффективными устройствами каплеотделения
2. путем процесса очистки, эквивалентного дистилляции. **Обратный осмос, который может быть одно или двухступенчатым, дополненным другими соответствующими методами, такими как электродеионизация, ультрафильтрация или нанофильтрация является приемлемым.** Нужно принять во внимание требования локального регулятора перед реализацией такого способа

15

Методы получения ВДИ

ФС РФ

Вода для инъекций
Вода для инъекций
Аqua pro injectionibus

ЕЭК

Настоящая фармакопейная статья разработана на информационную основу для введения, основанную на воде инъекционной, полученной путем обратного осмоса, включающей эти методы или другие методы, или из воды, очищенной методом дистилляции, и предназначена для производства или изготовления парентеральных и других лекарственных средств.

предоставляется из воды, соответствующей по качеству воде инъекционной, или из воды, очищенной путем дистилляции и с применением оборудования, детали которого, контактирующие с водой, изготовлены из нейтрального стекла, кварцевого стекла или подходящего металла.

Такие оборудование должно включать в себя эффективные устройства

для удаления частиц. Допускается также использовать метод двухступенчатого обратного осмоса. Обязательны вывески



16

Обсуждение: «Скорость/турбулентность»

В настоящий момент требования по контролю скорости (м/с) упоминаются **только** в:

1. МУ-78-113 – «не менее 1,5 м/с, поток должен быть турбулентным»

2. ТКП 429-2012 – «не менее 1,5 м/с, Re > 5000»

Все остальные нормативные и рекомендательные документы ориентируются только на коэффициент турбулентности потока (число Рейнольдса):

- **Рекомендация 31:** «Должны быть приняты меры предосторожности путем определения рабочих пределов функционирования для участков, в которых уменьшена циркуляция воды и не может быть достигнут турбулентный поток».
- **ISO 22519:** «There is no objective criterion of minimum flow or minimum speed. Minimum flow or turbulent flow may be defined per system».

17

Обсуждение: «Скорость/турбулентность»

- **ISPE:** «Designing to obtain a velocity in the tubing of at least of 0.9 m/s or 3 ft/s for an ambient pharmaceutical water system is considered outdated ... It is generally recognized that turbulent flow is indicated by a Reynolds number > 4000.»

Число Рейнольдса определяют по формуле:

$$Re = (V \cdot d_{\text{внутр}} / 1000) / \nu,$$

V – средняя скорость воды в трубе, (м/с),

$d_{\text{внутр}}$ – внутренний диаметр трубы (мм),

ν – коэффициент кинематической вязкости (м²/с), который зависит от температуры:

$\nu = 0,000001006$ при температуре воды 20°C,

$\nu = 0,0000013$ при 10°C,

$\nu = 0,00000034$ при 85°C.

Можно ли пренебречь требованиями к скорости, если в процессе квалификации подтверждается, что поток полностью турбулентен?

18

Обсуждение: «Температура хранения ВДИ»

Требования к температуре горячего хранения ВДИ сейчас в достаточной мере гармонизированы и общепринятым значением является 70 °C:

- **Приказ 916 / Решение 77:** «за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 °C».
- **Рекомендация 31:** «поддержание системы получения воды в нагретом состоянии (при температуре выше 70 °C)»
- **WHO GMP:** «maintaining the system heated (greater than 65 °C)»
- **ISPE:** «water distribution systems operating $\geq 65^{\circ}\text{C}$ (149°F) generally are considered to be self-sanitizing»

19

Обсуждение: «Температура хранения ВО»

Что касается требований к температуре хранения ВО, то документы (рек. 31, ISO 22519), ориентируются на значение «ниже 25 °C», однако, поддержание низких температур требует значительных капитальных и эксплуатационных затрат, которые могут превышать стоимость даже самой системы водоподготовки. Например, когда ВО используется в качестве воды для стиральной машины.

Можно ли исключить требования по температуре хранения ВО, если в процессе квалификации, а затем и в процессе рутинной эксплуатации, подтверждается стабильное качество ВО?

20

Обсуждение: «Методы санации ВО/ВДИ»

Для систем хранения ВО при комнатной температуре приемлемой температурой санации является 80 °C (в различных документах указаны значения от 65 до 85 °C):

- **ISO 22519:** «During sanitization, the all the points of the system should be at a minimum of 80 °C (guidance value)»
- **ISPE:** «In high purity water, biofilm growth typically is either minimal or absent above approximately 45°C (113°F). Temperatures above approximately 50°C (122°F) usually are hostile and slowly lethal to biofilm-forming organisms in water systems. Higher temperatures such as 65°C (149°F) and 80°C (176°F) often are used for hot water sanitization. EU GMP (Annex 1, Item 59) [21] suggests using > 70°C (158°F). The higher the temperature, the quicker the microbial death, but it is so fast even at 65°C that temperatures at or above this temperature (e.g., 80°C (176°F)) are essentially instantaneously lethal [97]. Hence, even hotter temperatures, which would kill even faster, are not necessary to kill these relatively heat-susceptible biofilm organisms».
- **Рек 31:** «... термическую санитарную обработку при температуре выше + 65 °C»

21

Обсуждение: «Методы санации ВО/ВДИ»

Однако, для горячих систем хранения сохраняется требование периодической тепловой санации. В таком случае поднимается вопрос выбора температурного режима тепловой санации.

- **ISPE:** «Because of this, water distribution systems operating $\geq 65^{\circ}\text{C}$ (149°F) generally are considered to be self-sanitizing; 80°C (176°F) is an often-used target temperature».
- Как правильно выбрать температуру санации для горячих петель?
- Допустим ли отказ от санации горячих петель, т.к. они являются самосанируемыми?
- Можно ли формально подходить к вопросу и санировать петли температурой, незначительно превышающей температуру хранения? (например, 85°C хранение – 95°C санация)

22

Обсуждение: «Проверка/Калибровка»

В настоящий момент **нет документа, на который можно сослаться** при определении перечня критического КИП, для которого необходима проверка, поэтому наши заказчики по разному трактуют правила GMP и мы постоянно сталкиваемся с требованием, что должно быть свидетельство о проверке на все, включая весь КИП на осмосе и участке предварительной подготовки.

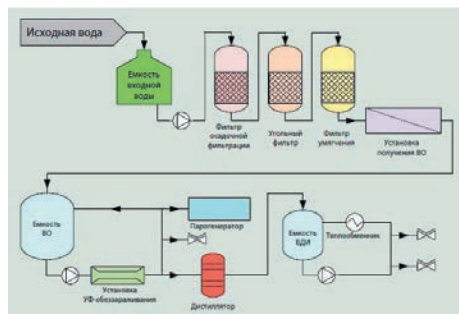
GMP (реш. 77) п.88. (3.41): Калибровка и проверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должна проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Необходимо оформлять и сохранять записи таких испытаний.

Как определить перечень КИП, который необходимо проверять? Как оформлять остальную КИП? Допустимо ли использование «индикаторов»?

23

Получение фармацевтической воды

Принципиальная схема водоподготовки



24

Получение ВО/ВДИ

- **Получение ВО:**
 - Обратный осмос + обратный осмос
 - Обратный осмос + электродеионизация
- **Получение ВДИ:**
 - Обратный осмос + обратный осмос + дистиллятор
 - Обратный осмос + электродеионизация + дистиллятор
 - Обратный осмос + электродеионизация + ультрафильтрация

Для удаления эндотоксинов чаще всего применяют ультрафильтрацию.



25

Серийное оборудование для предварительной подготовки воды

Фильтрующие системы «Акватон»
(СС: РОСС RU.МЕ96.В00754, ТУ: 3697-002-46824383-2001)

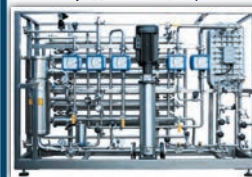
- Автоматические фильтры механической очистки воды серии **Акватон MLS**
- Автоматические фильтры обезжелезивания серии **Акватон BRS**
- Автоматические фильтры обезжелезивания серии **Акватон MGS**
- Автоматические угольные фильтры серии **Акватон ACS**
- Автоматические фильтры умягчения воды серии **Акватон SFS**
- Автоматические самопромывные системы механической очистки **Акватон СФ**



26

Серийное оборудование для получения Воды очищенной

- Обратноосмотические установки в санитарном исполнении «УВОИ-МФ» (СС: РОСС RU.ИМ04.Н05765, ТУ 9452-001-46824383-00)
- Новое поколение установок для фармацевтических производств «АкваФарм» на основе обратного осмоса и электродеионизации (ТУ 28.29.12-038-46824383-2018)



27

Специальный конструктив установок

Уникальная разработка мембранного блока для исключения застойных зон

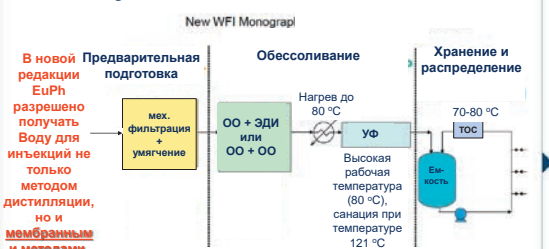
Оптимальность гидравлических потоков и повышенная стабильность работы установки

Водосберегающий контур рециркуляции

Автономная мобильная станция СІР мойки установок обратного осмоса и трубопроводов

28

Получение Воды для инъекций



С созданием новых материалов для технологий обратного осмоса и ультрафильтрации, которые позволяют функционировать и выполнять санитизацию при высоких температурах, появились новые методы для получения Воды для инъекций, которые могут быть отвалированы.

29

Мембранные методы получения Воды для инъекций. Требования к системам

Необходимы дополнительные меры по защите от микробиологических загрязнений, так как требования по ОМЧ для Воды для инъекций жестче соответствующих требований к Воды очищенной в **1000 раз**.

- Высокие требования к предварительной подготовке
- Санация оборудования горячей водой (80°C) или паром
- Санация тепловыми и химическими методами
- Полный слив, минимум застойных зон (правило 3d), шероховатость (Ra<0,8 мкм)
- Непрерывная работа установки
- Турбулентный поток воды в установке

30

Мембранные методы получения Воды для инъекций

Разработка «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»

- Специализированные керамические мембраны, не изменяющие свойств воды
- Корпус из нержавеющей стали марки 316L с детекцией протечки
- Термическая и химическая санация in-situ
- Задерживающая способность мембран (MWCO) – 5 кДа (гарантированное удаление эндотоксинов и пирогенов)
- тангенциальный режим фильтрации гарантирует отсутствие застойных зон
- низкие операционные и капитальные затраты по сравнению с дистилляцией

Соответствие всем современным требованиям производства Воды для инъекций

31

Филиал АО «НПО «Микроген» в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед»

Система получения Воды для инъекций мембранным способом



32

Новое поколение лабораторных систем очистки воды АКВАЛАБ



- Себестоимость 1 литра воды в **4 раза меньше** по сравнению с дистиллятором
- Оборудование **дешевле в 2,5 раза** по сравнению с зарубежными аналогами
- Расходные материалы **дешевле в 8 раз** по сравнению с зарубежными аналогами

33

Локальные системы водоподготовки АКВАЛАБ для получения воды I и(или) II типа для применения в лабораториях различного профиля



Производительность: 6-24 л/ч

- Преимущества:**
- Работа от водопровода
 - Качество воды: удельное сопротивление 18,2МОм*см
 - Склад оборудования и расходных материалов
- Использование современных энергосберегающих технологий очистки воды**
- Обратный осмос
 - Деионизация на ионитах для получения сверхчистой воды
 - Микрофильтрация
 - УФ стерилизация

34

Хранение и распределение фармацевтической воды и чистого пара

В качестве материала для изготовления систем получения, хранения и распределения воды для фармацевтического применения пригодны специальные полимерные материалы и нержавеющая сталь марки AISI 316L



35

Сварка трубопроводов для чистых сред, технических сред и газов из нержавеющей стали



36

Локальный теплообменник для охлаждения Воды для инъекций в точке потребления



37

Система хранения и распределения Воды для инъекций с возможностью локального охлаждения субконтура

Разработка «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»

Система распределения разделена на 2 контура:

1. Вода для инъекций при $t = 80-90^{\circ}\text{C}$
2. Вода для инъекций при $t < 25^{\circ}\text{C}$



38

Пароконденсатные системы для чистых сред

Поставка комплексных систем получения и распределения чистого пара



39

Реализованные объекты Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (п. Кольцово Новосибирской обл.)



Система получения, хранения и распределения Воды очищенной, Воды для инъекций с возможностью санации паром



40



АО «Р-Фарм» г. Ярославль

Вода очищенная, Вода для инъекций, Чистый пар для производства вакцин



41

ООО «ФИРН-М» Московская обл.



Система получения Воды очищенной, Воды для инъекций, Чистого пара

42

АО «ФП Оболенское» (Группа компаний Alium), Московская обл.

2 системы получения Воды очищенной



43

АО «Органика» г. Новокузнецк



Система получения Воды очищенной и Воды для инъекций



44

ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток»

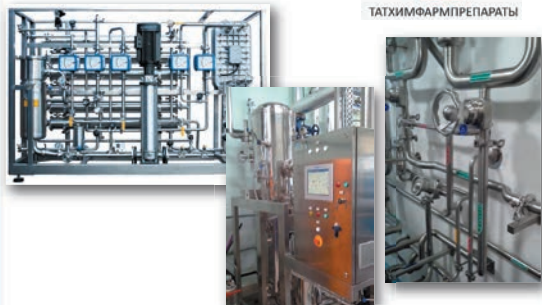


Система получения Воды очищенной, Воды для инъекций и Чистого пара

45

АО «Татхимфармпрепараты» г. Казань

Установка получения Воды очищенной и Чистого пара



46

СООО «Нативита», г. Витебск

Система получения Воды очищенной и Воды для инъекций



47

НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР

Всегда рады сотрудничеству!

+7 (495) 660-07-71

+7 (916) 193-15-46

lomaya@mediana-filter.ru

105318, Москва, ул. Ткацкая, д. 1



ОБНИНСКИЕ ФИЛЬТРЫ ЭКСПРЕСС-ЭКО

Проблемы применения существующей нормативной базы для контроля целостности фильтров стерилизующей фильтрации сжатых газов

Астахова Анна Юрьевна, к.б.н.,
Генеральный директор
ООО «Экспресс-Эко-Фильтр»
ГК «Обнинские фильтры»

2022 год



Участники конференции

2022/5/17 13:01



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



ВЕНТИЛЯЦИЯ
КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ
ОТОПЛЕНИЕ
arktoscomfort.ru



Гармонизация Приложения 1 с ISO 14644-1: посмотрим глубже

Д-р Александр Федотов

Перевод статьи Федотова А. Е «*Harmonisation of Annex 1 and ISO 14644-1: A deeper look*», опубликованной в журнале *Cleanroom Technology*, January 2022, р. 40-43, Великобритания.

Журнал «Технология чистоты» любезно благодарит редакцию *Cleanroom Technology* за разрешение на перевод и публикацию статьи.

Гармонизация стандартов, похоже, стала движущей силой в установлении пределов концентрации частиц. Это не всегда приводит к логичному и основанному на науке принятию решений.

Приложение 1 к правилам к GMP Евросоюза (EU GMP) устанавливает предельно допустимые концентрации частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм. FDA США требует контролировать только частицы $\geq 0,5$ мкм. Свидетельство того, что американские лекарственные средства хуже, отсутствует.

Является ли требование контроля частиц $\geq 5,0$ мкм обоснованным или это догма, не подтвержденная современными знаниями? Есть ли смысл контролировать частицы и $\geq 5,0$ мкм в дополнение к $\geq 0,5$ мкм?

Статья обсуждает последствия некоррект-

ной интерпретации стандарта ISO 14644-1 и объясняет его происхождение.

Изменения в приложении 1

Требования FDA к чистоте воздуха для асептических процессов остаются неизменными с 1980-х годов, а приложение 1 к EU GMP изменялось несколько раз (табл. 1).

Пределы концентрации частиц $\geq 5,0$ мкм менялись несколько раз, как показано в ячейках таблицы 1 с заливкой (зоны А/В). Вначале, до 2003 г, пределы были равны нулю, поскольку присутствие микроорганизмов в воздухе этих зон не допускается. Потом некоторые эксперты сказали, что 0 не имеет статистического смысла, а единичный счет может быть результатом электронных шумов. И в 2003 г. пределы были изменены.



Похоже, что причиной изменения приложения 1 в 2008 г. и проекта 2020 г. была гармонизация со стандартом ISO 14644-1:1999

В 2008 г. пределы концентраций частиц $\geq 5,0$ мкм для зон А стали равными 20 вместо 1, как в оснащённом, так и в эксплуатируемом состояниях. Это привело к конфузу:

а) Предел для частиц $\geq 5,0$ мкм стал на два класса слабее. Как насчет качества, которое декларируется как высшая цель GMP? Старые пределы 0 и 1 были достигнуты в хороших чистых помещениях давным-давно, и причина делать нормы хуже не просматривается;

б) Класс 4,8 ИСО появился в 2008 г. Невозможно отличить классы 4,8 ИСО и 5 ИСО друг от друга ввиду ограниченной точности счетчиков частиц (обычно $\pm 20\%$) и реальных флуктуаций концентрации частиц.

Затем проект приложения 1 стал еще хуже, увеличив предел для частиц $\geq 5,0$ мкм до 29!

Гармонизация со стандартом ISO 14644-1

Похоже, что причиной изменения приложения 1 в 2008 г. и проекта 2020 г. была гармонизация со стандартом ISO 14644-1:1999 (пересмотренного в 2015 г.). Если конвертировать концентрации частиц в период 2003-2008 г.г. из таблицы 1 в классы ИСО, то получится интересная картина (таблица 2).

До 2008 г. различие в классах чистоты по частицам $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм для одного и того же состояния чистого помещения (оснащенное или эксплуатируемое) было резким.

Зоны А/В имели класс 5 ИСО $\geq 0,5$ мкм и класс 3 ИСО по частицам $\geq 5,0$ мкм (если вы-

Таблица 1. Изменение пределов концентраций частиц для зон А и В в EU GMP*

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
До 2003				
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
2003-2008				
A	3 500	1	3 500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
После 2008				
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
Проект приложения 1, 2020, классификация				
A	3 520	Нет нормы	3 520	Нет нормы
B	3 520	Нет нормы	352 000	2 900
Проект приложения 1, 2020, мониторинг				
A	3 520	29	3 520	29
B	3 520	29	352 000	2 900

* Форма классификационной таблицы в приложении 1 проекта 2020 г. отличается от издания 2008 г. по неизвестной причине. В статье используется форма 2008 г.

полнить некоторое экстраполирование). Похоже, эта схема работала не очень хорошо и появилась идея гармонизации.

2008 г.

Для зон В был установлен класс 5 ИСО в оснащённом состоянии с пределом 29 частиц/м³ с по ISO 14644-1:1999.

Для зон А экспертами был установлен предел 20 частиц/м³ с размерами $\geq 5,0$ мкм произвольно, поскольку «он должен быть более жестким, чем для зон А». Таким образом, появился класс 4,8 ИСО.

Но никто не задал простые вопросы, в которых и состояла суть проблемы:

- Отражает ли таблица ISO 14644-1 реальность в какой-то степени или она – всего лишь абстракция?

- Есть ли смысл использовать таблицу для

Таблица 2. Пределы концентрации частиц для зон А и В в приложении 1, представленные как классы чистоты по ISO 14644-1

Зона	Класс ИСО			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	$\geq 0,5$ мкм	$\geq 5,0$ мкм	$\geq 0,5$ мкм	$\geq 5,0$ мкм
2003-2008				
A	5 ИСО	≈ 3 ИСО*	5 ИСО	≈ 3 ИСО*
B	5 ИСО	≈ 3 ИСО*	7 ИСО	≈ 7 ИСО
После 2008; классы для зон А в приложении 1 проекта 2020 показаны в скобках				
A	5 ИСО	4,8 ИСО (5,0)	5 ИСО	4,8 ИСО (5,0)
B	5 ИСО	5 ИСО	7 ИСО	7 ИСО

* Экстраполирование пределов выполнено приближенно.

задания пределов по частицам с разными пороговыми размерами для одного и того же чистого помещения?

Согласно таблице 1 отношение между концентрациями частиц для зон В в оснащённом состоянии равно:

$$C_{n \geq 0,5} / C_{n \geq 5,0} = 3500 / 29 \approx 121$$

Автором получены экспериментальные данные по результатам испытаний чистых помещений, согласно которым это отношение находится между значениями 5:1 и 1000:1 как для оснащённого, так и для эксплуатируемого состояний. Для зон В отношение $C_{n \geq 0,5} / C_{n \geq 5,0}$ было $\approx 5-10$ для большинства случаев.

Аналогичные результаты были получены Джоном Шарпом*, известным британским экспертом по GMP. Конечно, цели задать соотношение между концентрациями частиц с разными размерами не было никогда. Но таблица ИСО выглядит внушительно и никто толком не объяснил, откуда она появилась. Это привело к ложному пониманию.

* Примечание переводчика: см. статью Sharp J., Bird A., Brzozowski S. and O'Hagan K. Contamination of cleanrooms by people - European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences 2010. 15(3): 73-81. (Перевод статьи: Дж. Шарп, А. Берд, С. Бжозовский, К. О'Хоган «Влияние персонала на воздух в чистом помещении» опубликован в журнале «Технология чистоты», № 1, 2013, с. 13-16).

Происхождение классификационной таблицы ISO 14644-1

Как появилась таблица классификации ИСО?

Знаменитый стандарт США *Federal standard 209* установил классификацию чистых помещений в начале 1960-х. Классификационное число означало максимально допустимую концентрацию частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм в одном кубическом футе воздуха (классы 1; 10 ... 100 000). Это была простая и, вероятно, лучшая классификация чистых помещений из всех, когда-либо существовавших. Она была основана на линейно-логарифмической модели, которая может быть представлена в виде прямой на графике для порогового размера 0,5 мкм.

ISO 14644-1 основан на японском стандарте JIS В 9920:1989 и использует ту же линейно-логарифмическую аппроксимацию, выражённую формулой (1).

Эта формула носит **искусственный характер**. Ее появление может быть прослежено до Fed. Std. 209 для частиц $\geq 0,5$ мкм, если

перевести кубические футы в кубические метры и использовать последовательность чисел 1; 10 ... Затем линейно-логарифмическая модель для **одного порогового** размера частиц была распространена на другие пороговые размеры частиц.

Максимально допустимая концентрация частиц C_n в зависимости от их размера определяется по формуле:

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0,1}{D}\right)^{2,08} \quad (1)$$

где

N - классификационное число ИСО;

D - пороговый размер частиц, мкм;

0.1 - константа с размерностью в мкм.

Эта формула **никогда** не давала значений концентрации частиц в реальных условиях.

Классификационная таблица ISO 14644-1 хороша только для одного порогового размера частиц и только для конкретного применения. Неважно, как появились числа. Важно, чтобы было общее согласие по их применению. Но картина **меняется в принципе**, если задать пределы для **разных размеров частиц** в том же чистом помещении. В результате могут появиться разные классы чистоты, различающиеся на порядки.

Это полная бессмыслица.

Конечно, бессмыслицу задать можно. Но как Вы можете реализовать эту бессмыслицу на практике?

Как Вы разработаете проект и построите чистое помещение, скажем класса 6 ИСО для частиц $\geq 0,5$ мкм и класса 3 ИСО для частиц $\geq 0,2$ мкм? – **Никто не знает!**

Если Вы попытаетесь задать два разных класса для одного и того же чистого помещения, то в одном может быть большой разрыв, а другом – очень жесткие условия.

Как Вы объясните критерии выбора классов чистоты для разных размеров частиц? – Ответа нет снова.

Приложение 1, проект 2020 г., рекомендует в п. 4.29 контролировать частицы $\geq 0,1$ мкм, не объясняя, зачем это нужно.

Нелепости множатся!

Точка MPPS

При задании предельных концентраций для различных размеров частиц следует учитывать эффективность фильтров очистки воздуха. Зависимость этой эффективности от размеров частиц носит драматический характер. Эффективность фильтра имеет минимум в точке **MPPS (Most Penetrating Particle Size)** – точке с наибольшим проскоком.

Это явление основано на фундаментальных принципах фильтрации и является законом природы.

Обычно точка MPPS для HEPA/ULPA фильтров находится в пределах 0,2 – 0,5 мкм (рис. 1). Для более крупных частиц эффективность фильтрации резко возрастает. Для частиц $\geq 0,5$ мкм рост составляет несколько порядков и более.

Таким образом, контроль частиц $\geq 0,5$ мкм дает гарантию того, что требования к частицам $\geq 5,0$ мкм, которые могут нести микроорганизмы, будут выполнены с большой избыточностью.

Испытания и текущий контроль (мониторинг)

Проект приложения 1 устанавливает также более жесткие требования к параметрам при текущем контроле, чем при пуске (испытаниях). Это насилие над здравым смыслом и установившейся практикой. Испытания вначале всегда должны быть более подробными, чем текущий контроль.



Некоторые эксперты сказали, что 0 не имеет статистического смысла, а единичный счет может быть результатом электронных шумов



Имеет место намерение делать правила GMP все более сложными без какого бы то ни было логического смысла

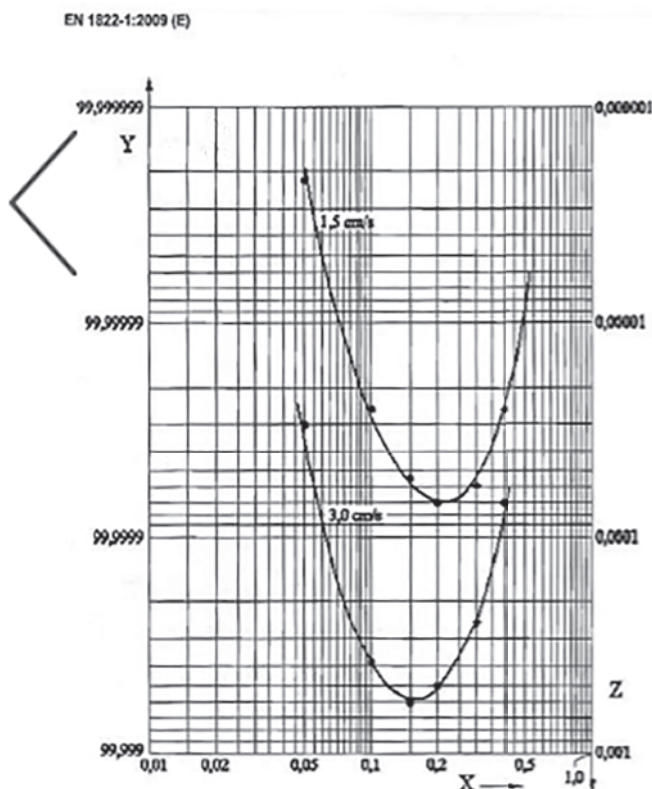


Рис. 1. Кривые зависимости эффективности E и проскока P фильтрующего материала сверхвысокой эффективности (ULPA) от размера частиц для разных скоростей потока воздуха через материал (рис. 2 EN 1822-1:2009)

Выводы

1. Для целей GMP достаточно контролировать только частицы $\geq 0,5$ мкм.
2. Нет смысла задавать классы чистоты по разным размерам частиц для одного и того же чистого помещения. Достаточно одного размера.
3. Проект приложения 1 делает новый шаг в усложнении правил GMP без какого-либо логического обоснования.

Конечно, гармонизация нужна, но в разумных пределах. Иное ведет к множеству бессмысленных изменений.

Кто-то должен это остановить.

www.invar-project.ru

Книга А. Е. Федотова «Чистые помещения», 2021 г., 528 с.

Введение

Глава 1 Что такое чистые помещения

Основные понятия - Классификация чистых помещений - Источники загрязнений - Поведение частиц в воздухе - Частицы и микроорганизмы - История чистых помещений

Глава 2 Применение чистых помещений

Области применения - Микроэлектроника - Космическая промышленность - Машиностроение и приборостроение - Производство лекарственных средств - Производство медицинских изделий - Больницы - Производство продуктов питания

Глава 3 Методы обеспечения чистоты

Основные принципы - Разделение зон с различными классами чистоты - Потоки воздуха - Расход воздуха - Перепад давления - Планировочные решения и вспомогательные средства - Конструктивные решения - Локальные чистые зоны - Автономные устройства очистки воздуха - Статическое электричество - Общая чистота и культура производства

Глава 4 Фильтры очистки воздуха

Немного истории - Классификация фильтров - Механизмы фильтрации - Испытания фильтров общего назначения - Испытания EPA, HEPA и ULPA фильтров - Контрольные аэрозоли - Маркировка EPA, HEPA и ULPA фильтров - Тефлоновые фильтры - Специальные фильтры - Дальнейший прогресс

Глава 5 Проектирование производств с чистыми помещениями

Технология как основа всего - Проект как ключевой этап в подготовке производства - Стадии разработки и состав проекта - Особенности проектирования чистых помещений - Задание на проектирование - Планировочные решения - Параметры окружающей среды в чистых помещениях - Типичные ошибки при проектировании - Экспертиза и аттестация проекта - Качество проекта

Глава 6 Системы вентиляции и кондиционирования

Назначение систем вентиляции и кондиционирования - Структура систем вентиляции и кондиционирования - Баланс воздухообмена и принципиальная схема вентиляции и кондиционирования - Определение расходов наружного и приточного воздуха - Тепловой комфорт - Требования к фильтрам - Другие условия

Глава 7 Расход воздуха и кратность воздухообмена

Расход воздуха для обеспечения чистоты - Неаналитический подход (рекомендации и стандарты) - Расчетные методы - Выделение частиц в чистом помещении - Гибкий подход к оценке кратности воздухообмена - Время восстановления

Глава 8 Конструкции и материалы

Общие требования - Стены - Потолки - Двери и ворота - Полы - Типичные ошибки

Глава 9 Монтаж чистых помещений

Особенности монтажа чистых помещений - Монтажная документация - Технология монтажа - Укладка пола - Протокол чистоты - График работ

Глава 10 Испытания и контроль параметров

Этапы испытаний и контроль параметров - Ответственность сторон при создании чистого помещения - Состав работ по испытаниям на различных этапах - Программа испытаний чистых помещений - Кто проводит испытания - Документация по результатам испытаний - Паспорт чистого помещения - Контроль параметров в эксплуатации

Глава 11 Методы испытаний и контроля параметров

Контролируемые параметры - Концентрация частиц в воздухе - Параметры однонаправленного потока воздуха - Расход воздуха при однонаправленном потоке - Перепад давления - Целостность фильтров - Температура - Влажность - Время восстановления - Контроль проникания загрязнений внутрь чистого помещения извне - Счетчики частиц в воздухе

Глава 12 Экономия энергии в чистых помещениях

Проблема экономии энергоресурсов - Методы энергосбережения - Расход воздуха и кратность воздухообмена - Время восстановления - Одежда и расход энергии на поддержание чистоты - Новый подход к оценке кратности воздухообмена: «проект — испытания — эксплуатация»

Глава 13 Изоляторы

Открытые и закрытые системы - Конструкция изолятора - Асептическое производство - Стерилизация изолятора - Системы RABS - Контроль стерильности - Больницы - Содержание SPF-животных - Типичные ошибки

Глава 14 Биозагрязнения

Биозагрязнения в воздухе - Источники микроорганизмов в возду-

хе - Традиционные методы оценки микроорганизмов - Новый метод: флюоресценция микроорганизмов - Дезинфицирующие средства - Фармакопея Соединенных Штатов и требования FDA - Типичные недостатки при контроле микробиологической чистоты

Глава 15 Эксплуатация чистых помещений

Общие положения - Требования к персоналу - Обучение персонала - Одежда для чистых помещений - Уборка чистых помещений - Эксплуатация оборудования - Техника безопасности

Глава 16 Чистота воздуха в больницах

Больница — опасное место - Защита от внутрибольничных инфекций: факты истории - Источники микробного загрязнения в больницах - Меры защиты - GMP и больницы - Стандарт на чистоту воздуха в больницах

Глава 17 Чистые помещения в микроэлектронике

Глава 18 Чистота поверхностей

Глава 19 Стандарты

Приложение 1 ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017

Приложение 2 Противоречия в стандарте ИСО 14644-1

Приложение 3 Различия в требованиях к чистым помещениям GMP EC, FDA США и проекта приложения 1 к GMP EC

Приложение 4 Производство медицинских изделий

Приложение 5 Смысл и недостатки стандарта ИСО 16890 на фильтры общего назначения

Приложение 6 Таблицы индексов комфортности PMV при относительной влажности 50 % по ИСО 7730

Приложение 7 Соответствие единиц измерения в метрической (СИ) и английской системах. Кратные и дольные единицы

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

Цена книги 10000 руб. без рассылки, без НДС (применяется система УСН). По запросу книга высылается экспресс-почтой. Стоимость рассылки определяется индивидуально для каждого заказа.

Счет высылается по заявке. В заявке нужно указать наименование книги, количество, реквизиты организации (наименование, адрес, расчетный счет и пр.) и лицо для контактов.

Заявки просим направлять по адресу admin@invar-project.ru.



2-я Фармацевтическая Выставка-Форум «ТехноФарм Сибирь» 2022

17-18 марта состоялась выставка оборудования, сырья, материалов и услуг для производства фармацевтических препаратов, парфюмерно-косметической продукции и БАДов

В экспозиции выставки заявили участие 57 компаний, но в связи с текущей геополитической обстановкой в мире основу экспозиции выставки составили 22 компании из фармацевтической отрасли России, для которых развитие и становление фармацевтики на сегодняшний день приоритетно. Основные участники выставки – это компании, которые заинтересованы в векторе развития, несмотря на обстоятельства:

- ЛабТэк (Beckman Coulter)
- ТехноФарм
- ADK Cosmetics
- Медиана-Фильтр НПК
- ГК Фармтех
- Альфа-техно
- Физлабприбор
- Синофармтех / SinoPharmtech
- ГК Гарант
- ГК Промышленные покрытия
- Медтех ТД
- Компания МИЛЛАБ
- Tofflon
- Поло Хандельс АГ
- BIOGRUND
- ИХТТМ СО РАН
- Pharmatika
- Альгимед



*Е. Вастьянова, директор выставки «Технофарм»,
В. Вавилин, журнал «Фармацевтические технологии и упаковка»*

- Альфа-Сибирь
- Септико

«ТехноФарм Сибирь» 2022 продемонстрировала всю цепочку участников фармацевтической промышленности, от производителей оборудования, сырья и расходных материалов до компаний, предоставляющих услуги по контрактному производству, сертификации продукции, логистике и распространению препаратов.

Среди участников были как новые игроки, которые только входят в отрасль, так и наши постоянные партнёры, которые сотрудничают с нами уже несколько лет.

Официальным партнёром выставки-форума «ТехноФарм Сибирь» 2022 стала компания «ЛабТэк» - официальный дистрибьютор компании **Beckman Coulter**, одного из мировых лидеров по производству аналитического оборудования для биомедицинских лабораторий, а также исследовательских и лабораторий контроля качества на производствах.

В этом году Форум отличался особой важностью, ведь развитие фармацевтической отрасли в России сегодня как никогда актуально.

В рамках выставки был проведен семинар по проектированию производства, основам GMP, анализу рисков и технологии чистоты, а так же другими актуальными вопросами. По окончании курса участники получили сертификаты качества от Ассо-

циации инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ).

Главным спикером Форума был Федотов Александр Евгеньевич, докт. техн. наук, президент АСИНКОМ, председатель ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» (Росстандарт).

"ТехноФарм Сибирь" 2022 в цифрах:

- 22 участвующих компании
- Более 600 человек посети-

телей за 2 дня работы выставки-форума

- 40 человек получили сертификаты АСИНКОМ об обучении.

"ТехноФарм Сибирь" 2022 это возможность поддерживать контакты с партнёрами и оставаться в курсе развития отрасли в течение всего года!

Контакты:

Тел: +7 913 003 77 75

Email: expo@techno-farm.com



Слева направо: Ломая Т. Л., исполнительный директор АО «НПК Медиана-фильтр», Федотов А. Е., директор ООО «Чистые технологии», Белякова М. М., АО «НПК Медиана-фильтр»

Программа семинара «Основы GMP. Техника чистых помещений» 27– 29 сентября 2022 г.

27 сентября, вторник

08.45 – 09.00	Регистрация участников семинара	
09.00 – 10.30	Основы GMP. Правила GMP ЕС 2021. Новые разделы. Фармацевтическая система качества. Годовой анализ качества. Особенности производства медицинских изделий. Проект ГОСТ Р _____ «Изделия медицинские. Требования к производству».	Федотов Александр Евгеньевич, докт. техн. наук, президент АСИНКОМ, председатель ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» (Росстандарт)
10.30 – 10.45	Перерыв	
10.45 – 12.00	Анализ рисков (ошибки и практический смысл). Документация. Основные требования, типовые формы	Федотов А. Е.
12.00 – 12.45	Обед	
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.
14.15 – 14.30	Перерыв	
14.30 – 16.00	Испытания (валидация) стерилизаторов и др. Аттестация (валидация) процессов и оборудования. Процессы очистки оборудования	Федотов А. Е.

28 сентября, 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.
10.30 – 10.45	Перерыв	
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.
12.00 – 12.45	Обед	
12.45 – 14.15	Методы получения воды очищенной, для инъекций и деионизованной. Распределение и хранение воды.	Ломая Татьяна Леонидовна, исполнительный директор АО «НПК «Медиана-Филтър»
14.15 – 14.30	Перерыв	
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»
16.00 – 16.15	Перерыв	
16.15 – 17.00	Аудиты производств. Аттестация проектов (DQ). Практические примеры. Типичные ошибки при проектировании. Особенности проектирования производств в различных отраслях	Якухина В. Д.

29 сентября, четверг

9.00 – 10.30	Конструкции чистых помещений. Монтаж чистых помещений. Протоколы чистоты. Фильтры очистки воздуха	Федотов А. Е.
10.30 – 10.45	Перерыв	
10.45 – 12.00	Системы вентиляции и кондиционирования. Расчет кратности воздухообмена. Экономия энергии в чистых помещениях	Федотов А. Е.
12.00 – 12.45	Обед	
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.
14.15 – 14.30	Перерыв	
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 ICCCS). Вручение свидетельств	

Участникам семинара, посетившим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдан сертификат (ICCS) Международная конфедерация обществ по контролю загрязнений).

mail@asincom.info; www.asincom.info



**АССОЦИАЦИЯ ИНЖЕНЕРОВ
ПО КОНТРОЛЮ
МИКРОЗАГРЯЗНЕНИЙ**
Общероссийская общественная
организация

Россия, 127299, г. Москва, ул. Космонавта
Волкова, 10, строение 1, офис 507
Тел. (495)-777-72-31; e-mail: mail@asincom.info;
www.asincom.info

ПЛАН семинаров и конференций на 2022 г.

№	Наименование	Даты	Стоимость без сертиф. ICCCS
1	31-я конференция АСИНКОМ	17 мая	
2	Основы GMP. Техника чистых помещений	15 – 17 февраля	45,0
3	Техника чистых помещений	16 – 17 февраля	30,0
4	Основы GMP. Техника чистых помещений	5 - 7 апреля	45,
5	Техника чистых помещений	6 – 7 апреля	30,0
6	Допуск для работы в чистых помещениях	8 апреля	25,0
7	Основы GMP. Техника чистых помещений	21 – 23 июня	45,0
8	Техника чистых помещений	22 – 23 июня	30,0
9	Основы GMP. Техника чистых помещений	27 – 29 сентября	45,0
10	Техника чистых помещений	28 – 29 сентября	30,
11	Основы GMP. Техника чистых помещений	22 – 24 ноября	45,0
12	Техника чистых помещений	23 – 24 ноября	30,0

* Мы аккредитованы ICCCS (*International Confederation of Contamination Control Societies*) на право выдачи свидетельств ICCCS об обучении по чистым помещениям.

Участникам семинара, посетившим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75% контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICCCS, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICCCS (<https://www.iccscs.net/graduate-register/>) и АСИНКОМ (при согласии участника). За эту работу мы отчитываемся перед ICCCS и вносим установленную плату. Доплата за каждый экзамен составляет 5000 руб., независимо от его результата (кроме семинара «Допуск для работы в чистых помещениях», где сертификат включен в стоимость).

Программы семинаров даны на сайте АСИНКОМ www.asincom.info.

Проводятся выездные семинары на предприятия по правилам GMP и чистым помещениям со специализацией для фармацевтической, электронной и космической промышленности (два дня, возможно три дня). Численность аудитории не ограничивается.

Президент АСИНКОМ

А. Е. Федотов

6 issues
in a year
Since
1993

Russian magazine for pharmaceutical industry

Pharmaceutical technologies and packaging



№1, 2018



№2, 2018



№3, 2018



Book

Labeling, Serialization
and Track&Trace
A5, 288 pages

The magazine has been issued in Moscow since 1993

Литература по GMP



**Производство
лекарств по GMP**

Составители:
**Кушнарева М.А., Крячко Л.И.,
Огледкова Т.Б.**
– М.: Издательский дом
«Медицинский бизнес»,
2005, – 344 с. с рекл. ил.



**Инновационные
технологии
и оборудование
фармацевтического
производства. Том 1**

Авторы:
**Меньшутина Н.В.,
Мишина Ю.В., Алвес Св.**
– М.: Издательство
БИНОМ, 2012.
– 328 с, ил.



**Инновационные
технологии
и оборудование
фармацевтического
производства. Том 2**

Авторы:
**Меньшутина Н.В.,
Мишина Ю.В., Алвес Св.,
Гордиенко М.Г., Гусева Е.В.,
Троянкин А.Ю.**
– М.: Издательство
БИНОМ, 2013.– 400 с, ил.



**Разработка и внедрение
системы менеджмента
качества на фармацевтических
предприятиях**

Авторы:
**А.И. Иванов, И.В. Сударев,
С.А. Никифоров, В.Г. Гандель,
В.И. Поспелов, Н.Д. Бунятян**
– М.: АНО «Фармстрой групп-
центр проф. подготовки»,
2009.– 414 с.



**Технология лекарств
по GMP:
инфузионные растворы**

Автор:
М.М. Губин
Формат А-5, – М.,
2011, твердый
переплет, 224 стр.



**Технология лекарств
по GMP:
спреи и аэрозоли**

Автор:
М.М. Губин
– Тверь, 2012., 176 стр.



**Аудит системы менеджмента
качества фармацевтического
предприятия**

Авторы:
**А.П. Коротовских, В.И. Поспелов,
А.И. Иванов, А.В. Белостоцкий,
Д.В. Рейхарт, С.В. Дудников,
С.А. Никифоров, С.Д. Марченко,
Д.А. Иванова, И.В. Сударев,
В.Г. Гандель**
– М.: ГБОУ «МАРТИТ», 2014.– 424 с.



**Этикетирование, маркировка,
сериализация и track&trace
лекарственных препаратов**

Составители:
**М.А. Кушнарева, Е.А. Чурсина,
И.И. Артамонов**
– М.: Издательский дом
«Медицинский бизнес», 2017,
– 288 с. с рекл. ил.



**Справочник технического
директора, главного технолога
и службы управления
качеством фармацевтического
предприятия 2018-2019 гг.**

Составители:
**М.А. Кушнарева, Е.А. Чурсина,
И.И. Артамонов**
– М.: Издательский дом
«Медицинский бизнес», 2018,
– 288 с. с рекл. ил.

Книги можно приобрести в издательстве «Медицинский бизнес».
Заявки на книги принимаются по e-mail: medbus@mail.ru, farmtech@list.ru
Тел.: +7 (495) 790-36-99; 8-929-563-27-86
Подробнее содержание книг на сайте www.medbusiness.ru

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»)

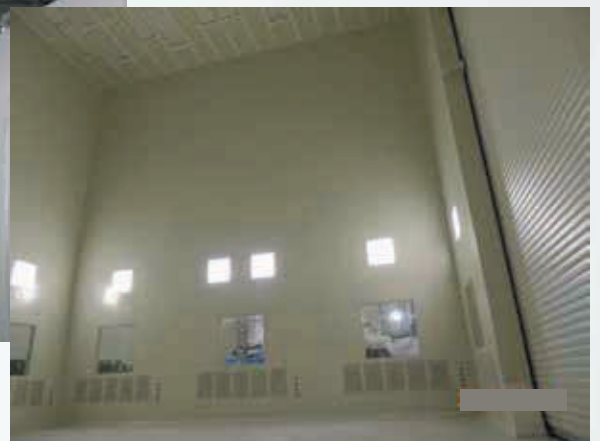
- **Проектирование** производств с чистыми помещениями (фармацевтическая, электронная, космическая, пищевая промышленность, лаборатории);
- **Монтаж** чистых помещений и ввод в эксплуатацию, совместно с партнерами;
- **Обучение** специалистов по чистым помещениям и правилам GMP:
 - с выездом на предприятия;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

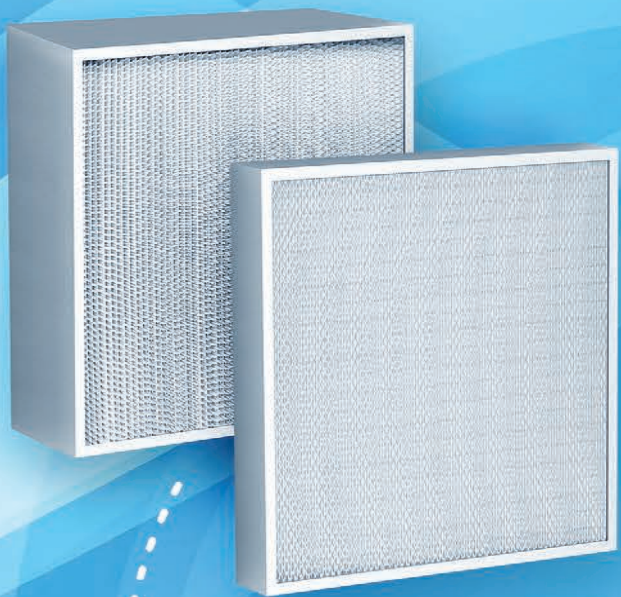
- «Основы GMP», 576 с., 2012 г.;
- «Производство стерильных лекарственных средств», 400 с., 2012 г.;
- «Чистые помещения», 528 с., 2021 г.;
- «Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare», издательство Euromed Лондон, 2017 г., в которой две главы («Проектирование фармацевтических производств»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





Фильтр

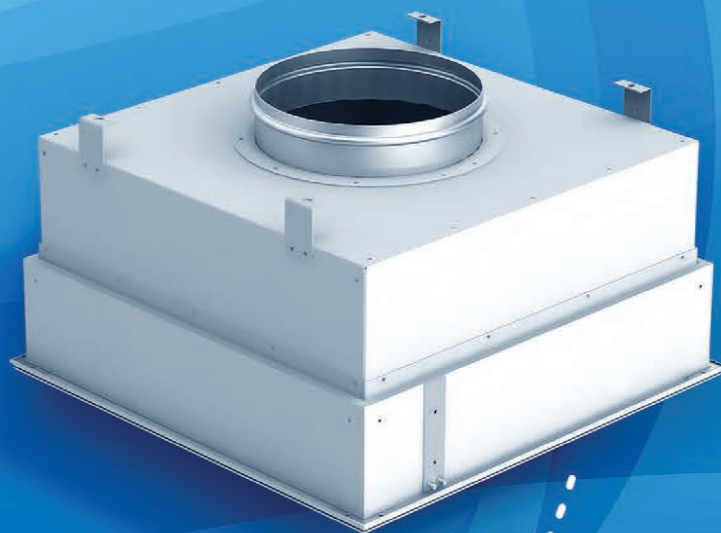
ТОВАРКОВО



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

• ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ФИЛЬТРЫ
ОЧИСТКИ ВОЗДУХА HEPA, 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