Зміст

Вступ

. Характеристика чистих приміщень

.1 Основні поняття

.2 Класифікація чистих приміщень

.3 Галузі застосування чистих приміщень

.4 Правила GMP та застосування чистих приміщень у виробництві лікарських засобів

.5 Чисті приміщення у виробництві виробів медичного призначення

. Методи забезпечення чистоти

.1 Основні принципи

.2 Розділення зон з різними класами чистоти

.3 Потоки та баланс повітря

.4 Перепад тиску

.5 Конструктивні та планировочні рішення чистих приміщень

.6 Автономні зони

. Ізолюючі технології в асептичному виробництві

.1 Принципіальні основи ізоляторів

.2 Нормативні та рекомендательні документи по ізоляторах

.3 Стерилізація ізоляторів

.4 Атестація, валідація та контроль

.5 Економічні аспекти

Висновки

Список використаної літератури

Вступ

чистий приміщення ліки ізолятор

У наші дні чисті приміщення міцно увійшли в життя людини. Без них немислимо виробництво мікроелектронних схем, сучасне приладобудування і точна механіка, виготовлення лікарських засобів, у багатьох випадках ефективне лікування хворих, приготування харчових продуктів і т.д.

Здавна відомо, що чистота і порядок, культура і гігієна виробництва позитивно впливають на якість продукції, а в багатьох випадках є обов'язковими умовами виробництва.

У наш час актуальність створення умов і застосування чистих технологій різко зросла [1].

Історія сучасних чистих приміщень почалася після другої світової війни. Становлення електронної промисловості, швидка мікромініатюризація елементної бази систем автоматики, зв'язку та обчислювальної техніки зажадали створення спеціальних чистих середовищ з жорсткими обмеженнями на запиленість повітря. Розвиток атомної промисловості стимулював створення високоефективних фільтрів очищення повітрі (НЕРА фільтрів).

Наприкінці 50-х років з'явилися чисті приміщення з рециркуляцією повітря, була розпочата атестація чистих приміщень. З'явилися перші компанії, що виготовляють і здають "під ключ" чисті приміщення.

Була закладена науково-технічна основа і створена промисловість чистих приміщень, налагоджено серійне виробництво основних елементів чистих приміщень: НЕРА фільтрів, огороджувальних конструкцій, лічильників аерозольних часток і багатьох інших елементів, пов'язаних зі створенням і експлуатацією чистих приміщень.

У 60-х роках почалося широке впровадження чистих приміщень в медицині, виробництві лікарських засобів і виробів медичної техніки. Якщо раніше чисті приміщення оцінювалися по одному параметру - концентрації частинок, то тут потрібні були біологічно чисті приміщення, де чистота повітря оцінюється як по числу частинок, так і по числу мікроорганізмів.

У той же період часу в Америці і Європі з'явилися перші Правила GMP - Good Manufacturing Practice або Правила виробництва лікарських засобів. У ці Правила були закладені вимоги до чистоти приміщень, в яких виготовляються стерильні лікарські засоби. Ці вимоги були поширені і на виробництво іншої медичної продукції.

Наступний етап розвитку чистих приміщень відноситься до випуску продуктів харчування, парфумерної та косметичної промисловості. Тут чистота повітря при виробництві є одним з факторів, що визначають якість, довговічність і безпеку продуктів.

У наш час широко застосовуються системи вентиляції та кондиціонування повітря в медичних установах і в промисловості, в місцях великого скупчення людей і в спеціальних умовах, наприклад, на кораблях і підводних човнах [8].

З появою чистих приміщень було зроблено принциповий крок вперед: число частинок в одиниці об'єму повітря цих приміщень не повинно перевищувати певних значень, причому розміри частинок, як правило, вибираються в межах 0,1-5,0 мкм. Це вимагає особливої ​​класифікації чистоти повітря, методів створення та експлуатації чистих приміщень.

Чисті технології відносяться до найбільш сучасних і прогресивних галузей науки і техніки, які користуються в передових країнах серйозною державною підтримкою [9].

1. Характеристика чистих приміщень

.1 Основні поняття

Чистим приміщенням або чистою кімнатою називається приміщення, в якому рахункова концентрація зважених у повітрі (аерозольних) часток і, при необхідності, число мікроорганізмів у повітрі підтримуються в певних межах.

Під частинкою розуміється твердий, рідкий або багатофазний об'єкт або мікроорганізм з розмірами від 0,005 до 100 мкм. При класифікації чистих приміщень розглядаються частки з нижніми пороговими розмірами від 0,1 до 5,0 мкм [2].

Ключовим фактором є те, що чисті приміщення характеризуються саме лічильною концентрацією частинок, тобто числом частинок в одиниці об'єму повітря, розміри яких дорівнюють або превищают певну величину (0,1; 0,3; 0,5 мкм і т.д.).

Цим вони відрізняються від звичайних приміщень, в яких чистота повітря оцінюється за масової концентрації забруднень в повітрі. Звідси випливають особливості підтримання та визначення показників чистоти, специфічні вимоги до контрольних приладів, лічильників частинок в повітрі та ін [7].

Важливою характеристикою чистого приміщення є його клас.

Клас чистого приміщення характеризується класифікаційним числом, що визначає максимально допустиму лічильну концентрацію аерозольних часток певних розмірів в 1 м3 повітря.

Чисте приміщення може містити одну або декілька чистих зон. Чисті зони можуть бути і поза чистого приміщення. Чисті зони можуть створюватися в локальних обсягах: ламінарних шафах, укриттях, ізоляторах та ін [3].

Чисті приміщення можна умовно розбити на дві великі групи:

з односпрямованим потоком повітря;

з неодноспрямованим потоком повітря.

Під односпрямованим потоком розуміється потік повітря з постійною швидкістю і приблизно паралельними лініями струму по всьому поперечним перерізом чистої зони.

На практиці односпрямований потік іноді називають ламінарним потоком, що не цілком строго. Неодноспрямований потік часто називають турбулентним потоком.

Від характеру потоку повітря в значній мірі залежать необхідні витрати, система забезпечення повітрям і конструктивні особливості чистого приміщення [6].

Розрізняють три стани чистого приміщення:

побудоване, коли чисте приміщення побудовано і діє, але технологічне обладнання не встановлено або встановлено, але не працює, а матеріали і персонал відсутні;

оснащене, коли чисте приміщення побудовано і діє, технологічне обладнання встановлено і налагоджено (діє відповідно до угоди між замовником і виконавцем), а персонал відсутній;

експлуатоване, коли чисте приміщення функціонує відповідно до заданими вимогами і з встановленою чисельністю персоналу, що працює відповідно до документації.

Це розділення має принципове значення при проектуванні, будівництві, атестації та експлуатації чистих приміщень.

У деяких випадках воно враховується системою класифікації чистих приміщень, наприклад. Правилами виробництва лікарських засобів Європейського Союзу - GMP ЄС [5].

1.2 Класифікація чистих приміщень

У таблиці 1 показано класифікацію чистих приміщень за міждержавним стандартом ДСТУ ІСО 14644-1 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря".

Таблиця 1

Класифікація чистих приміщень за ДСТУ ІСО 14644-1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клас чистоти | Гранично допустима кількість часток в 1 м3 повітря з розмірами, рівними або більшими, | | | | | |
|  | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,5 | 1,0 | 5,0 |
| 1 ІСО | 10 | 2 | - | - | - | - |
| 2 ІСО | 100 | 24 | 10 | 4 | - | - |
| 3 ІСО | 1000 | 237 | 102 | 35 | 8 | - |
| 4 ІСО | 10000 | 2370 | 1020 | 352 | 83 | - |
| 5 ІСО | 100000 | 23700 | 10200 | 3520 | 832 | 29 |
| 6 ІСО | 1000000 | 237000 | 102000 | 35200 | 8320 | 293 |
| 7 ІСО | - | - | - | 352000 | 83200 | 2930 |
| 8 ІСО | - | - | - | 3252000 | 832000 | 29300 |
| 9 ІСО | - | - | - | 35200000 | 8320000 | 293000 |

До останнього часу у світовій практиці використовувалися різні підходи до класифікації чистих приміщень, з них найбільшу популярність здобула проста і наочна класифікація по Федеральному стандарту США 209.

У 1963 р в США Інститутом вивчення навколишнього середовища (IES) був створений перший стандарт по чистим приміщенням - Федеральний стандарт США 209А. Він зробив вирішальний вплив на розвиток техніки чистих приміщень та стандартизації у галузі контролю мікрозабруднень у всьому світі.

Подальші його модифікації 209В, 209С, 209D мали ту ж класифікацію. В якості позначення класу чистоти за цими стандартами були взяті максимально допустимі числа частинок з розмірами 0,5 мкм і більше в 1 фут3 повітря. Наприклад, в 1 фут3 повітря приміщення класу 100 повинно бути не більше 100 частинок з розмірами 0,5 мкм і більше. Завдяки цій простоті стандарт 209 використовувався фактично як міжнародний стандарт протягом декількох десятиліть, незважаючи на велику кількість національних стандартів.

В останні роки здійснено перехід до метричної системи в області чистих приміщень. Спочатку був прийнятий стандарт США 209Е з досить оригінальною класифікацією, а потім міжнародний стандарт ІСО 14644-1, на який вже перейшли багато країн світу.

У США в кінці 2001 р Федеральний стандарт 209Е був скасований і введений в дію стандарт ІСО 14644-1. В даний час він прийнятий як міждержавний стандарт СНД - ДСТУ ІСО 14644-1.

Існують і спеціалізовані системи класифікації чистих приміщень і чистих зон. Наприклад, в Правилах виробництва лікарських засобів - GMP ЄС і ДСТУ Р ІСО 13408-1 "Асептичне виробництво медичної продукції. Частина 1. Загальні вимоги", відображені особливості чистих приміщень для виробництва лікарських засобів і виробів медичної техніки [8].

Позначення класу чистоти за ДСТУ ІСО 14644-1 включає не тільки класифікаційне число, а й стану чистого приміщення і задані порогові розміри частинок, наприклад, клас 5 ІСО; експлуатоване стан; розглядаються розміри частинок: ≥ 0,5 мкм (+3520 частинок/м3); ≥ 5,0 мкм (29 частинок/м3).

ДСТУ ІСО 14644-1 не вимагає завдання всіх розмірів частинок по таблиці 1 для даного класу ІСО. Може бути заданий один або більше розмірів частинок [9].

Вимоги до чистоти зазвичай визначаються технічними умовами, технологічними регламентами (процесами), угодою між замовником продукції і постачальником і т.д. Винятком є ​​медична промисловість, для якої вимоги до чистоти встановлюються державними нормами. До них відносяться Правила GMP, що регламентують класи чистоти для виробництв стерильних лікарських засобів. У деяких країнах (наприклад, у Німеччині) встановлені вимоги до чистих приміщень у лікарнях [1].

1.3 Галузі застосування чистих приміщень

Сфера використання чистих приміщень широка і до теперішнього часу охоплює багато областей техніки, життя і діяльності людини. У таблиці 2 показані основні області застосування чистих приміщень. Класи чистих приміщень дано за ДСТУ ІСО 14644-1 [8].

Таблиця 2

Галузі застосування чистих приміщень

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Галузь застосування | Клас чистого приміщення за ДСТУ ІСО 1644-1 | | | | | |
|  | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Промисловість | | | | | | |
| Мікроелектроніка Приборобудування, обчислювальна техніка Оптика та лазери Космічна промисловість Точна механіка, гідравліка та пневматика Прецизійні підшипники Автомобильна промисловість Парфюмерія та косметика Харчова промисловість | + | + | + |  |  |  |
|  |  |  | + | + | + | + |
|  |  |  | + | + | + | + |
|  |  |  | + | + |  | + |
|  |  |  |  |  |  | + |
|  |  |  |  |  |  | + |
|  |  |  |  |  | + | + |
|  |  |  |  |  |  | + |
|  |  |  | + |  | + | + |
| Охорона здоров’я | | | | | | |
| иробництво лікарських засобів: - стерильних, - нестерильних Виробництво виробів медичного призначения Лікарні: - операційні, - палати інтенсивної терапії, - інші приміщення |  |  | + |  | + + | + + |
|  |  |  | + |  | + | + |
|  |  |  | + + | + | + + | + + |

1.4 Правила GMP та застосування чистих приміщень у виробництві лікарських засобів

Правила виробництва лікарських засобів - Good Manufacturing Practice - GMP приділяють першорядну увагу чистоті повітря приміщень, де виробляються стерильні лікарські засоби. До таких лікарських засобів відносяться парентеральні препарати (ін'єкційні та інфузійні), препарати для очей і відкритих ран. У США розглядається питання про поширення вимог чистоти і на виробництво інгаляційних лікарських засобів [3].

Перші Правила GMP з'явилися на початку 60-х років у США.

Цій події сприяло декілька факторів:

Прагнення самих фірм-виробників лікарських засобів забезпечити високу якість і конкурентоспроможність своєї продукції;

Потреби в гарантії якості лікарських засобів з боку споживачів;

Зацікавленість у цьому органів влади;

Наявність на той час досвіду створення систем управління якістю в космічній та інших галузях промисловості, створення індустрії чистих приміщень.

У 60-і роки Правила GMP з'явилися і в різних країнах Європи, а потім в Австралії. Час показав, що існування різних Правил в країнах, тісно пов'язаних в економічним плані, є непотрібним технічним бар'єром, ускладнює виробництво і торгівлю і що призводить до зайвих витрат. У зв'язку з цим в Європейському Союзі (ЄС) з 1993 р введені єдині Правила GMP ЄС, на які орієнтуються і країни Східної Європи, включаючи майже всі країни СНД [4].

В даний час у світі існують дві основні системи GMP: GMP ЄС і GMP США. Ведеться робота з гармонізації вимог GMP. В майбутньому, ймовірно, слід очікувати появи єдиних світових GMP [1].

Чистота приміщень є одним з факторів, що забезпечують виконання принципового вихідного положення GMP: «Ніякий процес завершальної стадії виробництва або контроль якості готового продукту не можуть розглядатися як єдиний засіб забезпечення стерильності та інших показників якості продукту. Якість закладається технологією і організацією виробництва, у тому числі чистотою технологічних середовищ» [2].

Лікарський засіб повинен містити тільки те, що входить в його формулу. Решта належить до забруднень.

Розрізняють три види забруднень:

Частинки;

Хімічні речовини;

Мікроорганізми.

Чистота навколишнього середовища і устаткування - одна з критичних вимог GMP. Для виконання її і служать чисті приміщення [5].

Особливі вимоги пред'являються до чистоти парентеральних препаратів. Потрапивши в парентеральну систему частинки можуть призводити до утворення тромбів, аглютинації (злипання) еритроцитів, місцевих подразнень і ін. Неозброєне око розрізняє частинки розмірами більше 50 мкм. Тим часом, частинки невидимого оком діапазону також небезпечні. Наприклад, частки з розмірами 10 мкм і більше проникають в капіляри легенів, частинки менших розмірів залишаються в печінці і селезінці і т.д.

У зв'язку з цим в Європейську Фармакопею включено вимогу контролю наявності частинок з розмірами >10 мкм і >25 мкм в парентеральних препаратах [6].ЄС регламентують основні вимоги до чистоти повітря при виробництві стерильних лікарських засобів. У той же час вони не встановлюють конкретні методи визначення чистоти повітря, поверхонь тощо. Ці методи викладені в стандартах ІСО і CEN (Європейський комітет зі стандартизації) [3].

Чисті зони для виробництва стерильних продуктів класифікуються відповідно з необхідними характеристиками навколишнього середовища. Кожен виробничий процес вимагає певного рівня чистоти навколишнього середовища в експлуатованому стані, щоб мінімізувати ризик забруднення продукту або використовуваних матеріалів частинками і мікроорганізмами.

Правила GMP ЄС задають також вимоги до чистоти повітря по часткам і в оснащеному стані [1].

Для виробництва стерильних лікарських препаратів можна, як правило, виділити чотири типи зон:

Тип А: Локальні зони для операцій з високим ступенем ризику, наприклад, зони наповнення, закупорювання, скресання ампул, здійснення з'єднань в асептичних умовах. Як правило, такі умови забезпечуються робочою зоною з односпрямованим потоком повітря. Системи з односпрямованим потоком повітря повинні забезпечувати у відповідності з GMP однорідну швидкість повітря в межах 0,45 м/с ± 20% (0,36-0,54 м/с).

Тип В: Для випадку асептичної підготовки та наповнення - простір, що оточує зону типу А.

Типи С і D: чисті зони для виконання менш відповідальних етапів виробництва стерильних продуктів.

Значення максимально допустимого числа аерозольних часток в оснащеному стані відповідають класифікації ІСО:

типи А і В відповідають класу 5 ІСО;ип С відповідає класу 7 ІСО;

Тип D відповідає класу 8 ІСО [8].

Різні операції по підготовці компонентів, продукту до наповнення повинні виконуватися в роздільних зонах усередині чистого приміщення.

Виробничі процеси діляться на дві категорії:

Ті, що передбачають фінішну стерилізацію, тобто стерилізацію в герметичній первинній упаковці на завершальній стадії;

Ті, що не передбачають фінішну стерилізацію і виконувані в асептичних умовах на одному або всіх етапах.

Другий випадок відноситься до біологічно активних і інших препаратів, чутливим до стерилізації і вимагає асептичних умов виробництва (наповнення попередньо стерилізованим продуктом, та/або упаковка в стерильний контейнер, закупорювання та ін. критичні операції) [9].

Правила GMP дають різні вимоги до чистоти повітря для виробництв з фінішною стерилізацією продукції (стерилізації в остаточній упаковці) і для асептичного виробництва (табл. 3).

Таблиця 3

Типи зон по GMP ЄС для різних операцій стерильного виробництва за різними технологіями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Операції | Типи зон | | |
|  | фінішна стерилізація | асептичне виробництво | ізолююча технологія |
| Мойка флаконів, корок, ампул, загрузка в стерилізатор | D | D | - |
| Приготування продукта із стерилізуючою фільтрацією до наповнення; | С (D) | С | - |
| Приготування продукта без фільтрації до наповнення | С | - | ізолятор в оточенні не нижче D |
| Наповнення і герметизація | А в оточенні С | А в оточенні В | ізолятор в оточенні не нижче D |
| Транспортування негерметично закупорених упаковок та загрузка в ліофільну сушилку | - | А в оточенні В | ізолятор в оточенні не нижче D |
| Вигрузка з ліофільної сушилки та транспортування до завершення закупорки (закатки) негерметичних флаконів (ампул); | - | А в оточенні В | ізолятор в оточенні не нижче D |
| Вигрузка з ліофільної сушилки та транспортування до завершення закупорки (закатки) закупорених пробками флаконів | - | - | - |

Правила GMP не встановлюють конкретних кількісних вимог до чистоти приміщень для виробництва нестерильних продуктів. У той же час на них поширюється загальне положення забезпечення "мінімального ризику забруднення матеріалів і продукції". Поверхні виробничих приміщень "повинні бути гладкими, без тріщин і відкритих стиків", і повинна бути забезпечена "ефективна система вентиляції, обладнана пристроями контролю повітря". Багато підприємств, щоб виконати ці вимоги, використовують для нестерильного виробництва чисті приміщення, хоча в нормативних документах цієї вимоги немає.

Це потрібно для забезпечення стабільності препарату, забезпечення його тривалого терміну придатності, щоб він не псувався під впливом мікроорганізмів. Чисте приміщення служить для захисту продукту від мікроорганізмів. У виробництві твердих форм використовуються зони D (клас 8 ІСО в оснащеному стані), а у виробництві рідких нестерильних коштів - зони С (клас 7 ІСО). Для рідких препаратів потрібно більш висока чистота, оскільки вода є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів. Завдяки чистоті повітря термін придатності препарату досягає 3-5 років [2].

.5 Чисті приміщення у виробництві виробів медичного призначення

Перші вимоги до чистоти при виробництві медичної продукції були пов'язані з контактними лінзами для очей. Потім вони охопили широку гаму виробів медичного призначення. Зокрема, чистих умов вимагає виробництво медичних голок, шприців, катетерів, контейнерів для крові, штучних клапанів серця і ін. Чистота поверхонь цих виробів життєво важлива для хворого. Умова чистоти поверхні - чистота повітря приміщення, в якому проводиться їх фінішна обробка [1].

У 1993 р в Європейському Союзі була прийнята директива, що розділила медичні вироби на наступні класи:

клас 1 - низький рівень ризику - лінзи для окулярів, хірургічні інструменти багаторазового використання, лікарняні меблі та ін.;

клас 2а - середньої рівень ризику - лінзи для очей, обладнання для фільтрування крові, хірургічні рукавички і ін.;

клас 2b - підвищений рівень ризику - обладнання гемодіалізу, ін'єкційні системи для інсуліну, інфузійні насоси і пр.;

клас 3 - високий рівень ризику - клапани серця, штучні вени, імплантанти з біологічно активним покриттям.

Всі медичні вироби повинні бути виготовлені відповідно до стандартів EN ISO 9000, ІСО 13485. У 1999 р вийшов стандарт ІСО 14969, що є керівництвом по застосуванню стандартів ІСО 13485 і ІСО 13488; Виготовлення та oбpaбoткa виробів 2 і 3 класів вимагають чистих умов.

Загальні вимоги до чистоти дані в ДСТУ ISO 13408-1 ''Асептичне виробництво медичної продукції. Частина 1. Загальні вимоги". Вимоги до навколишнього середовища, згідно з цим стандартом, показані в таблиці 4.

Виробництво медичних виробів слід організовувати відповідно до загальних вимог Правил GMP. Критичні параметри процесів потрібно досліджувати за допомогою методів аналізу ризиків [7].

Таблиця 4.

Вимоги до чистоти повітря за ДСТУ Р ІСО 13408-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Зони | Максимально допустиме число частинок з розмірами >0,5 мкм в повітрі в експлуатуємому стані | Тип зони за GMP ЕС |
| Критичні виробничі зони | 3500 | А |
| Інші виробничі зони в межах асептичного виробництва | 350000 | В |
| Допоміжні зони за межами асептичного виробництва | 3500000 | С або D |

Ні європейське, ні американське Керівництва не містять конкретних вимог або рекомендацій до класів чистоти приміщень, де виконуються операції по приготуванню медичних виробів. Однак на практиці в західних країнах виготовлення ведеться за тим же принципом, що і для виробництв стерильних лікарських засобів. При цьому чітко розрізняються підходи до забезпечення чистоти при виготовленні виробів, що підлягають фінішної стерилізації та виробів, для яких фінішна стерилізація неприпустима, тобто для асептичного виробництва (табл. 5) [3].

Таблиця 5

Класи чистоти, використовувані при виробництві медичних виробів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид виробництва | Критична зона | Окружаюча зона | |
|  | оснащений і експлуатаційний стан | оснащений стан | експлуатаційний стан |
| З фінішною стерилізацією | 5 ИСО | 7 ИСО | 8 ИСО |
| Асептичне виробництво | 5 ИСО | 5 ИСО | 7 ИСО |

2. Методи забезпечення чистоти

.1 Основні принципи

Чисте приміщення - складна, дорога і відповідальна інженерна споруда. Для забезпечення заданого класу чистоти важливий комплексний підхід. Потрібно слідувати основним принципам забезпечення чистоти на всіх етапах створення чистого приміщення, які включають:

розробку концепції забезпечення чистоти;

проектування;

будівництво;

атестацію;

експлуатацію [4].

Важливо знати вимоги до матеріалам, конструкціям, обладнання і приладів, вміти їх правильно вибрати і застосувати.

Забезпечити необхідний клас чистоти і підтримувати його під час експлуатації можна тільки чітким виконанням основних принципів, дотриманням технології будівництва та послідовної атестацією приміщення на всіх етапах його створення. При цьому важливо знаходити найбільш економічні рішення [7].

Можна умовно виділити такі основні підходи до створення чистих приміщень:

Визначення принципа розділення зон з різними класами чистоти. Розробка планувальних рішень чистих приміщень.

Формування потоків повітря. Забезпечення необхідних характеристик односпрямованого потоку повітря.

Забезпечення балансу повітрообміну, необхідної частки зовнішнього повітря, а для приміщень класів 5 ІСО - 9 ІСО - кратності повітрообміну. Побудова системи вентиляції та кондиціонування.

Застосування НЕРА і ULPA фільтрів і багатоступінчастої фільтрації повітря.

Забезпечення необхідного перепаду тиску (якщо потрібно).

Розробка ефективних проектно-конструкторських рішень, використання належних матеріалів і устаткування. Правильний вибір підрядника. Будівництво та монтаж у відповідності з "протоколом чистоти".

Контроль параметрів повітря: концентрації частинок, концентрації мікроорганізмів (при необхідності), односпрямованість і швидкості односпрямованого потоку повітря, перепаду тиску, цілісності НЕРА і ULPA фільтрів, часу відновлення параметрів чистого приміщення та ін.

Правильна експлуатація чистих приміщень, включаючи вимоги до одягу, порядку очищення, дезінфекції та ін.

Навчання персоналу, виконання ним вимог особистої гігієни, правильної поведінки, переодягання та ін.

Атестація проекту і самого чистого приміщення на всіх етапах його створення.

Для чистих приміщень і чистих зон класів 8 ІСО і 9 ІСО можуть використовуватися спрощені прийоми, наприклад, застосування автономних установок очищення повітря [8].

Важливим фактором у забезпеченні чистоти і захисту від перехресних забруднень (передачі забруднень від одного продукту іншого, від сировини - продукту та ін.) є правильна організація потоків сировини, проміжного і готового продукту, персоналу, пакувальних матеріалів тощо [9].

.2 Розділення зон з різними класами чистоти

При виборі принципів поділу зон потрібно, насамперед, визначити, що слід захищати:

процес (продукт) від персоналу та навколишнього середовища;

персонал (навколишнє середовище) від процесу;

процес і персонал (навколишнє середовище) один від одного, тобто (комбінація п.п. 1 і 2) [8].

Якщо потрібно застосувати ізолюючу (бар'єрну) технологію, тобто необхідно фізичне, герметичне вьшеленіе локальної зони, то слід поставити, що потрібно ізолювати:

процес від навколишнього середовища, в т.ч. від персоналу;

персонал та навколишнє середовище від процесу [9].

Техніка чистих приміщень найбільш широко застосовується для захисту технологічного процесу (продукту) від персоналу і навколишнього середовища. Для цього використовується один з трьох принципів:

підтримання в чистому приміщенні більш високого статичного тиску в порівнянні з сусідніми приміщеннями;

підтримка достатньої швидкості витісняється потоку повітря в місці розмежування чистою і менш чистої зони;

використання фізичного поділу різних зон [3].

Принцип перепаду тиску полягає в запобіганні зворотного струму повітря (наприклад, через дверну щілину) в чисті приміщення з менш чистих за рахунок створення постійного підвищеного тиску в чистих приміщеннях (5-20 Па). Для цього принципу характерна низька швидкість потоку повітря з чистого приміщення в сусідні і відносно високий перепад тиску. Контрольованим параметром є перепад тиску.

Принцип витісняючого потоку полягає в запобіганні зворотного струму повітря за рахунок створення нізкотурбулентного або близького до однонаправленого потоку повітря зі швидкістю більше 0,2 м/с у напрямку від більш чистої зони до менш чистої.

При використанні цього методу слід врахувати вплив фізичних перешкод, джерел тепла і забруднень, розташування витяжних ґрат та ін. Для цього прінщша характерні низький перепад тиску і відносно висока швидкість потоку повітря.

Прикладом використання такого принципу є ламінарні зони (зони з односпрямованим потоком), розташовувані в чистих приміщеннях менш високого класу.

Принцип фізичного поділу зон полягає у використанні ізоляторів, що створюють непроникний бар'єр для забруднень з менш чистої зони в більш чисту.

При роботі з шкідливими речовинами (окремі види патогенних мікроорганізмів, сильнодіючих хімічних препаратів) забезпечується негативний тиск повітря по відношенню до навколишнього середовища.

Слід мати на увазі, що вимога створення негативного тиску знаходиться в протиріччі з принципом роботи чистого приміщення, заснованим на позитивному перепаді тиску. Для вирішення цієї суперечності використовуються додаткові повітряні шлюзи, або створюється друга герметична оболонка навколо чистого приміщення (включаючи стелі) з високим позитивним тиском по відношенню як до навколишнього середовища, так і до шкідливим виробництвам.

З цією метою можуть застосовуватися і ізолюючі технології. Наприклад, ізолятори з негативним тиском використовуються при роботі з токсичними препаратами [1].

.3 Потоки та баланс повітря

Правильна організація потоків повітря є одним з вирішальних факторів, що визначають ефективність чистих приміщень.

Повітряний потік повинен нести з приміщення всі частинки, які виділяються людьми, устаткуванням і матеріалами. При цьому не повинно бути застійних зон з недостатнім обміном повітря. Потік повітря повинен обтікати всі поверхні в чистому приміщенні і видаляти частинки з прилеглого до цих поверхнях простору [1].

Існує два принципово різних види потоків повітря:

односпрямований потік, який часто називають ламінарним, що не зовсім точно,

неодноспрямований потік, часто званий також турбулентним [6].

У чистих приміщеннях класу 5 ІСО і більш чистих використовується односпрямований потік повітря. У приміщеннях класів 6 ІСО, 7 ІСО і 8 ІСО - неодноспрямований потік. Таким чином, клас 5 ІСО є свого роду межею, що відокремлює ці два види приміщень, істотно різняться за конструкцією і за пропонованим до них вимогам [3].

Можуть бути змішані потоки повітря, які є комбінацією цих двох видів потоків.

Односпрямований потік може бьггь вертикальним або горизонтальним.

Місця припливу і витяжки односпрямованого потоку повітря повинні розташовуватися, по можливості, навпроти один одного, щоб забезпечити пряме протікання потоку [9].

Швидкість є важливим параметром односпрямованого потоку. При недостатній швидкості потік нестійкий, особливо поблизу робочої зони. Черезмерно велика швидкість викликає непотрібні витрати, може бути шкідливою як з технологічної, так і з ергономічної точок зору, .може створювати дискомфорт персоналу.ЄС пред'являє найбільш жорсткі вимоги саме до швидкості потоку повітря. Згідно GMP ЄС обгрунтовано значення швидкості 0,45 м/с ± 20%.

Швидкість потоку повітря - один з найважливіших параметрів чистого приміщення високого класу. Вона підлягає контролю як при атестації чистого приміщення під час введення його в експлуатацію.так і поточному контролю при експлуатації. Контроль швидкості потоку повітря здійснюється за допомогою анемометрів. Швидкість потоку повітря є важливою, але не єдиною характеристикою односпрямованого потоку. Її слід розглядати з урахуванням інших факторів [2].

Неодноспрямований потік повітря - потік повітря, який не відповідає визначенню односпрямованого потоку, при цьому повітря, що надходить в контрольований простір, змішується з внутрішнім повітрям приміщення.

Якщо в чистих приміщеннях і чистих зонах з односпрямованим потоком отвори для припливного повітря займають часто всю площу стелі (стіни), то в приміщеннях більш низького класу чистоти з неодноспрямованим потоком, припливні отвори займають лише частину стелі, іноді зовсім невелику. Витяжні отвори також можуть розташовуватися різним чином. Через це потоки повітря в приміщенні мають складну картину. Можлива наявність «мертвих» або застійних зон, що не обтікаються чистим повітрям, з яких не видаляються забруднення [8].

Наскільки чисте приміщення виконує своє завдання і чи виконує воно її взагалі, залежить від якості проектних рішень, розташування обладнання, персоналу, припливних і витяжних отворів, обліку відділення тепла і забруднень від устаткування, персоналу, застосовуваних матеріалів і технологічних середовищ (рідини, гази та ін .), тобто все, що впливає на характеристики потоку повітря.

Як правило, системи підготовки повітря для чистих приміщень (системи вентиляції та кондиціонування) будуються з використанням рециркуляції повітря, тобто поступаюче у приміщення повітря складається із зовнішнього повітря, що пройшло необхідну підготовку і рециркулюючого повітря, взятого з чистого приміщення і прошедшего вторинну очистку [9].

Одним з найважливіших принципів побудови чистих приміщень є дотримання балансу повітрообміну, тобто частка зовнішнього повітря, що поступає в чисте приміщення, повинна бути достатньою, щоб компенсувати виток повітря через огороджувальні конструкції, витяжку повітря для інших цілей, забезпечити необхідний рівень статичного тиску в чистому приміщенні і виконання гігієнічних норм. В іншому випадку не вдається підтримати стабільну роботу чистого приміщення через можливу інфільтрацію повітря в чисте приміщення з навколишнього середовища.

Кратність повітрообміну визначається числом циклів повітрообміну в приміщенні в 1 годину і є важливою характеристикою чистих приміщень класів 6 ІСО - 8 ІСО. Перші американські стандарти по чистим приміщенням містили конкретні рекомендації по кратності повітрообміну. Ці дані були перенесені і в інші норми і правила.

Наприклад, до 1997 р GMP ЄС рекомендували мінімальну кратність повітрообміну для зон В, С і D не менше 20 циклів/год.

Додаток до GMP ЄС по виробництву стерильних лікарських засобів, що вступив в дію з 1997 р, не містить цього числа. Він лише каже, що для зон В, С і D кратність повітрообміну повинна визначатися з урахуванням розміру помешения, що знаходиться в ньому обладнання та персоналу. Мистецтво проектувальника в тому і полягає, щоб досягти заданого класу чистоти з мінімальними витратами, в даному випадку - з мінімальною кратністю повітрообміну, виконавши при цьому вимоги до параметрів мікроклімату і санітарно-гігієнічні вимоги.

Сучасна техніка чистих приміщень у багатьох випадках дозволяє забезпечувати потрібний клас чистоти при кратностях повітрообміну, значно менших, ніж 20. Конкретна цифра для кожного об'єкта індивідуальна [8].

.4 Перепад тиску

Фізичний зміст цього параметра простий. У більш чистих приміщеннях тиск повітря має бути більше, ніж у менш чистих, щоб не допустити проникнення забруднень із зовнішнього середовища.

Винятком є чисті приміщення, в яких ведеться робота з небезпечними речовинами. Для них необхідний негативний перепад тиску, тобто в робочій зоні тиск повітря має бути нижче, ніж у навколишньому середовищі.

Стандарти і правила регламентують вимоги до перепаду тиску. Перепад тиску нижче 5 Па не має сенсу взагалі, так як погано перешкоджає утворенню зворотного потоку повітря.

Підвищення тиску більше 20-25 Па (за винятком ізолюючих технологій) нераціонально, оскільки не покращує характеристик чистого приміщення і тягне за собою значну перевитрату коштів.

Крім того, при перепаді тиску більше 25 Па можуть виникнути труднощі з відкриванням і закриванням дверей. Через високий тиск може виникнути шум при перебігу повітря з великою швидкістю через різного роду щілини та інші місця витоку.

Перепад тиску повинен бути достатнім за величиною і стабільним, щоб уникнути непередбаченого зустрічного потоку повітря [8].

.5 Конструктивні та планировочні рішення чистих приміщень

Чисте приміщення - дороге спорудження, вартість якого зростає зі збільшенням рівня чистоти. Слід прагнути, щоб площа чистого приміщення і його найбільш чистих зон були мінімальними. Але це не повинно йти на шкоду перспективі розвитку. Переробляти чисте приміщення при розвитку або зміні виробництва буває дорожче, ніж закласти відомий запас з урахуванням майбутніх потреб.

Доцільно, щоб найбільш чисті зони повторювали за своєю формою робочі зони обладнання.

Прагнення до мінімізації площі чистого приміщення не повинно йти врозріз з ергономічними факторами і приводити до тісняви, коли персонал буде вимушено зачіпати обладнання та стіни, порушуючи вимоги до чистоти.

Устаткування доцільно розміщувати так, щоб в чисту зону виходила тільки його частина, технологічно пов'язана з чистою зоною, наприклад, пристрій завантаження і вивантаження, а технічне обслуговування обладнання виконувалося з зовнішньої зони.

При проектуванні чистого приміщення, розміщенні робочих місць та обладнання слід передбачити, щоб персонал здійснював мінімум переміщень.

Важливе значення при розробці планувальних рішень чистих приміщень і чистих зон має облік потоків повітря, правильне розміщення обладнання, виробничих меблів, конструкції робочих місць та ін.

Основним джерелом забруднень в чистому приміщенні є людина. Люди своїми рухами і тепловиділеннями також порушують потоки повітря. У зв'язку з цим зони, найбільш чутливі до забруднень, слід розташовувати подалі від маршрутів руху персоналу, від входів і виходів.

Для чистого приміщення високого класу слід виключати примикання до зовнішніх стін. Це може призвести до втрати тепла, порушення балансу повітрообміну, конденсації вологи на вікнах, прониканню сонячних променів та ін. Проте у ряді випадків, особливо при реконструкції або переплануванні будівель, доводиться використовувати зовнішню стіну в якості стіни чистого приміщення невисокого класу чистоти (8 ІСО) . При цьому слід звернути особливу увагу на обробку зовнішньої стіни і підтримка її відповідно до вимог до чистих приміщень, а також на герметизацію вікон з метою захисту від інфільтрації пилу під дією вітрового тиску. Обробку зовнішньої стіни важко виконати відповідно до вимог чистих приміщень.

Тому переважним рішенням є схема "приміщення в приміщенні", коли більш чисте приміщення розташовується усередині іншого приміщення, навколишнього його з усіх боків.

Допоміжні приміщення (зони обслуговування, зберігання прибирального інвентаря, підготовки матеріалів, видалення відходів, туалети, кімнати прийому їжі та ін.), маршрути руху персоналу і переміщених матеріалів слід розташовувати так, щоб виключити перехресні забруднення і не допустити попадання частинок з менш чистих зон в чистіші.

Застосування переговорних пристроїв дозволяє виключити непотрібний вхід в чисте приміщення або вихід з нього персоналу для передачі інформації. У стерильних зонах та зонах високого класу доцільно використовувати телефон без дискового або клавішного номеронабирача. Конструкція телефону повинна бути пристосована для його обробки.

Відкриті трубопроводи та кабелі створюють сприятливі умови для накопичення забруднень і ускладнюють проведення очищення та дезінфекції. Тому в чистих приміщеннях прокладка трубопроводів і кабелів має бути зведена до мінімуму.

Планування повинна передбачати, по можливості, розташування зон технічного обслуговування, пультів управління, комунікацій і трубопроводів поза чистих приміщень або в менш чистих зонах.

Корисно передбачити достатню кількість вікон для огляду діяльності всередині чистого приміщення, не заходячи в нього.

Вхід і вихід персоналу, переміщення матеріалів, продукту і відходів під час нормальної експлуатації (за винятком екстрених випадків) варто робити через повітряні шлюзи.

Повітряний шлюз може бути виконаний як окреме приміщення або передавальна камера (для матеріалів та ін.). Повітряний шлюз забезпечує сталість перепаду тиску при переміщеннях з одного приміщення в інше і захищає чисте приміщення від забруднень.

У чистому приміщенні не повинні знаходитися у відкритому стані дві або більше дверей, за винятком аварійних ситуацій. Це повинно забезпечуватись системою сигналізації або блокування.

Не можна допускати положення, коли обидві двері шлюзу виявляються відкритими. Для цього слід передбачити блокування дверей, або звукову та/або світлову сигналізацію. У шлюзі може бути передбачено і додаткове очищення персоналу, наприклад, за допомогою обдування повітрям, або укладені захисні ("липкі") покриття на підлогу, що знімають забруднення з підошви бахіл.

Серйозним вимогою до чистих приміщень є їх пожежобезпечність. Чисте приміщення, як правило, має високу кратність повітрообміну. У зв'язку з цим дим і чадний газ швидко поширюються по навколишньому простору через повітроводи. Це створює підвищену небезпеку для персоналу.

Температура приміщення при пожежі піднімається відносно повільно. У зв'язку з цим застосування термодатчиков неефективно. Для виявлення пожежі на ранній стадії доцільно застосовувати пожежні сповіщувачі (димові датчики), розташовувані у витяжних повітроводах або місцях витяжки повітря [8].

.6 Автономні зони

Для створення чистих зон невеликого обсягу на окремих робочих місцях широко застосовуються автономні (локальні) установки.

Ламінарні шафи забезпечують чистоту повітря класів 4 ІСО - 5 ІСО і випускаються в різних модифікаціях:

для зашиті продукту від навколишнього середовища;

для зашиті навколишнього середовища і персоналу від продукту;

для зашиті одночасно як продукту від навколишнього середовища, так і навколишнього середовища і персоналу від продукту.

Ламінарні шкафи випускаються з вертикальним або з горизонтальним потоками повітря [9].

Для виконання відповідальних операцій в зоні малої площі застосовуються настільні модульні мініустановкі з односпрямованим потоком.

Мобільні чисті зони з односпрямованим (ламінарним) потоком виконуються у вигляді пересувних модулів, розмір і число секцій яких вибираються виходячи з поставленого завдання. Володіють гнучкістю і дозволяють легко здійснювати перепланування робочих місць з класами чистоти 4 ІСО - 5 ІСО.

Найбільш надійним і досконалим засобом захисту є ізолятори, що створюють фізичний бар'єр між продуктом і навколишнім середовищем [7].

3. Ізолюючі технології в асептичному виробництві

.1 Принципіальні основи ізоляторів

Ізолятором називається «локальний неконтрольований простір, обмежений оболонкою, з метою ізоляції внутрішнього середовища від зовнішнього таким чином, щоб ризик перенесення потенційних забруднень з одного середовища в інше був зведений до мінімуму або виключений».

Ізолятор може використовуватися з високим ступенем безпеки для зашиті процесу від ризику проникнення забруднень ззовні, наприклад, від людей. Він також може використовуватися для захисту операторів від ризику здоров'ю, що викликається шкідливими або токсичними продуктами, використовуваними всередині ізолятора, забезпечуючи високий ступінь безпеки.

Безумовно, ізолятори не є новим рішенням в техніці чистих приміщенні. Вони більше 50 років використовуються для забезпечення безпечної роботи з радіоактивними матеріалами. За цей час вони поширилися і на інші сфери, такі як інтенсивна терапія або утримання лабораторних тварин, що не мають патогенних мікроорганізмів [8].

Але лише недавно ізолятори повернулися в головне русло технології, контролю забруднень. Мінісередовища, які широко використовуються в сучасній електронній промисловості, значною мірою можуть бути віднесені до ізоляторів. Ізолятори також знайшли широке застосування у фармацевтичній промисловості.

Наприклад, вони приходять на зміну традиційній техніці чистих приміщень в асептичному виробництві лікарських засобів і при роботі з цитостатичними матеріалами, наприклад, субстанціями, пригнічуючими ріст клітин, які використовуються при лікуванні онкологічних захворювань або трансплантації [9].

Поряд з традиційним властивістю чистих приміщень - забезпеченням чистоти за рахунок застосування НЕРА фільтрів, ізолятори володіють ще чотирма якостями, що забезпечують безпеку:

поділ процесу і оператора;

поділ циркуляції повітря усередині ізолятора і поза ним;

можливість ефективної біологічної деконтамінації і навіть стерилізації внутрішніх поверхонь ізолятора;

стерильна передача матеріалу та інших предметів в ізолятор і з нього [3].

Для того, щоб задовольняти цим вимогам ізолятор має спеціальні конструктивні рішення і можливості:

вузли рукавички-рукава або полукостюми для виконання операцій усередині ізолятора без порушення ізолюючого бар'єра;

передавальні пристрої, що забезпечують стерильну подачу і витяг матеріалів;

систему вентиляції та фільтрації повітря, якщо потрібно - з установкою НЕРА фільтрів тільки для припливного повітря, а іноді - як для припливного, так і для витяжного повітря;

здатність підтримувати позитивний чи негативний тиск, якщо потрібно, або спеціальні умови, наприклад, знижену вологість повітря;

матеріали, сумісні з вимогами біологічної деконтамінації внутрішнього об'єму із застосуванням необхідних стерилізуючих засобів [4].

Можливі два варіанти побудови стінок ізолятора:

принцип м'яких стін, коли оболонка виготовляється з гнучкого прозорого полівініхлоріда (ПВХ), що закріплюються в звичайну каркасну конструкцію;

принцип жорстких стін, що складається в комбінації твердого металевого каркаса з жорсткими вставками усередині нього і прозорими стінками зі скла або плексигласу, по можливості більшої площі.

В даний час застосування м'яких стін обмежена, в основному, лабораторіями.

В ізоляторах, що захищають технологічні лінії, застосовуються жорсткі стіни практично без винятку [7].

Що стосується потоків повітря всередині ізолятора, то можливі також два шляхи:

турбулентний потік, який завдяки відносно малій швидкості потоку повітря, циркулюючого усередині ізолятора, дозволяє побудувати виключно просту систему;

односпрямований потік, який вимагає більш складної схеми рециркуляції повітря через більш високих вимог до кратності повітрообміну, що визначаються швидкістю потоку.

Турбулентний потік більш часто застосовується в процесах, коли продукція виготовляється партіями.

Односпрямований потік частіше застосовується в безперервних процесах [5].

.2 Нормативні та рекомендательні документи по ізоляторах

На ізолятори, використовувані у фармацевтичній промисловості, поширюються різні нормативні вимоги.

У цьому плані існують різні точки зору по обидва боки Атлантичного океану.

Немає жодного слова про ізолятори в посібниках FDA по асептическому виробництву: у кожному окремому випадку застосовується своя філософія, принаймні, в даний час.

У Європі, з іншого боку, ізолюючої технології присвячено цілий розділ додатка 1 до Правил GMP Європейського Союзу. Однак існує ряд особливостей або факторів ризику, що привертають увагу органів, що відповідають за охорону здоров'я [8].

До ізоляторыв пред'являються наступні вимоги:

Ізолятор і навколишнє середовище повинні бути побудовані так, щоб було досягнуто необхідну якість повітря у відповідних зонах.

Вимоги до чистоти повітря, що оточує ізолятор, залежать від конструкції ізолятора і його призначення. Чистоту цього повітря слід контролювати. Для асептичного виробництва вона повинна відповідати вимогам, принаймні, зони D тобто відповідати чистоті повітря класу ІСО 8 по стандарту ІСО 14644-1 для оснащеного стану.

Ізолятори слід експлуатувати тільки після проведення валідації.

Валідація має враховувати всі критичні фактори ізолюючої технології, наприклад:

Якість повітря всередині і поза ізолятором;

Обробку ізолятора;

Процес передачі предметів в ізолятор і з нього;

Цілісність ізолятора.

Слід проводити поточний контроль ізолятора, включаючи досить часті перевірки ізолятора і системи рукавички-рукава [7].

Слід мати на увазі, що відповідно до вимог Європейського Союзу ізолятори, використовувані для операцій асептичного наповнення, повинні перебувати всередині зони, принаймні, типу D.

У той же час FDA, як і раніше очікує, щоб ця зона відповідала, принаймні, типом С, це еквівалентно класу чистоти 7 ІСО по ІСО 14644-1 в оснащеному стані.

Для асептичного процecca характерний високий рівень ризику при виконанні операцій, оскільки продукт або упаковка безпосередньо контактують з внутрішнім середовищем ізолятора. У зв'язку з цим потрібна чистота повітря класу 5 ІСО по стандарту ІСО 14644-1 як для оснащеного, так і для експлуатованого станів. Можна відмовитися від додаткової вимоги GMP, що цей процес має проводитися в зоні односпрямованого потоку. У разі ізолюючої технології можна застосовувати турбулентний потік за умови, що виконується вимога до чистоти повітря як по часткам, так і по мікроорганізмам.

Детальне керівництво з проектування, атестації, експлуатації та контролю систем ізоляторів міститься в рекомендаціях Pharmaceutical Inspection Convention (PIC), проект міжнародного стандарту ISO/DIS 14644-7 і технічному звіті PDA № 34 [1].

Цінне керівництво по мікробіологічному контролю в системах ізоляторів міститься в розділі <111б> Фармакопеї США. Цей документ також вимагає, щоб ізолятори, використовувані в асептичному виробництві, перебували в класифікованому навколишньому середовищі, але не вказує класу чистоти.

Незважаючи на те, що наглядові органи розуміють переваги ізоляторів, вони попереджають про ризик помилкового почуття безпеки і надмірноъ довіри. Тому завжди має переважати обережне і критичне отнощенію, враховуючи наявний фактор ризику [3].

.3 Стерилізація ізоляторів

Внутрішній об'єм ізолятора може бути стерилізований. З точки зору контролю біоуражень - це виключно важлива перевага ізолятора перед чистими приміщеннями. Вона випливає з того, що в ізоляторі внутрішній повітря циркулює по замкнутому ізольованому контуру. Цим ізолятори відрізняються від звичайних чистих приміщень. Чисті приміщення і чисті робочі зони використовують потік повітря, що йде від асептичного ядра в навколишній простір, і ефект стерилізації не досягається [4].

У сучасній практиці використовуються, в основному, два стерилізуючих агента. Обидва вони показали можливість знижувати мікробну забрудненість до рівня 10-6, що перевірено, наприклад, на спорах bacillus stearothermophilus, які особливо важко вбивати.

До них відносяться:

надоцтова кислота C2Н4О3, запроваджувана в ізолятор у вигляді туману з дрібних крапельок;

пари перекису водню Н2О2

З цих двох засобів особливу увагу привертають пари перекису водню.

Для проведення стерилізації заслінки припливного і повітря, що видаляється закриваються і ізолятор переходить в режим 100% рециркуляції повітря. Рециркуляційне повітря потім висушується до відносної вологості менше 30% за допомогою адсорбційного процесу. Потім пари стерилізуючого агента, вироблені окремо спеціальним генератором, додаються в рециркуляційне повітря. Його концентрація не повинна доводитися до насичення, щоб не допускати утворення конденсату на поверхнях.

Через певний час починається процес очищення.

Відбувається каталітичне розкладання парів стерилізуючого агента на природні компоненти атмосфери. Після розкладання таким чином більшої частини стерилізуючого агента, заслінки ізолятора можуть бути відкриті і залишки стерилізуючого агента можуть бути видалені в атмосферу.

Крім простоти цей процес має такі переваги:

працює значно швидше і ефективніше, ніж більшість інших способів стерилізації, використовуваних в даний час;

має високу ефективність проти широкої гами різноманітних мікроорганізмів, включаючи цвілі, спори бактерій, гриби і віруси;

стерилізація відбувається при кімнатній температурі і не потрібно значного часу для провітрювання після неї;

оскільки пари каталітично розкладаються в кінці циклу стерилізації, відсутня проблема видалення залишків стерилізуючого речовини; це одна з причин успішної валідації цього процесу;

продукт не є канцерогенним, не шкодить навколишньому середовищу і не викликає алергічних реакцій.

Як і при роботі з іншими стерилізуючими агентами, необхідно стежити, щоб всі матеріали, дотичні з парами стерилізуючого агента, були з ними сумісні.

Повинен бути забезпечений легкий і прямий доступ стерилізуючого агента до всіх поверхонь. Слід уникати довгих і заплутаних шляхів поширення агента. Тому рукавички повинні бути вдвинуті всередину ізолятора, щоб забезпечити ефективність процесу стерилізації.

Найбільш відповідальним завданням при валідації ізоляторів є перевірка того, що стерилізуючий агент досягає всіх віддалених поверхонь, до яких його проникання чомусь утруднено [8].

.4 Атестація, валідація та контроль

Центральним завданням атестації, валідації та моніторингу операцій по асептичному наповненню є доказ того, що захист від ризику мікробного забруднення забезпечений завжди і за будь-яких обставин.

Проблема №1 полягає в методі оцінки шляхом наповнення пробного продукту з використанням живильного середовища. Відповідно до стандарту ІСО 13408 рекомендується проводити таку оцінку тричі для 3000 упаковок для доказу того, що 95% верхня довірча межа рівня гарантії стерильності 10-3 гарантується при виконанні операцій наповнення. Якщо критерієм є рівень гарантії стерильності 10-6, то потрібно наповнити 9000000 упаковок.

Проблема №2 - мікробіологічний контроль. Згідно з додатком 1 до Правил GMP Європейського Союзу слід проводити не тільки контроль мікробного забруднення повітря, але й осадження мікроорганізмів і біологічну чистоту поверхонь. Такий пробовідбір вимагає введення в стерильне середовище процедур, стерильність яких не можна гарантувати.

Ця проблема врахована в проекті розділу <1116> Фармакопеї США. Замість застосування ризикованих процедур відбору проб при мікробіологічному контролі рекомендується перенести акцент з частих поточних перевірок на етапи валідації та атестації, Іменнo на ці етапи лягає основне отіетственность докази мікробіологічної безпеки даного процесу. Таким чином значення валідації та атестації зростає ще більше [8].

.5 Економічні аспекти

Щоб правильно оцінити ізолюючу технологію з економічної точки зору, треба поглянути на процес ширше. Слід розглянути процес вцілому, пов'язані ним приміщення і забезпечує його інфраструктуру [1].

Безпека всієї системи визначається безпекою її найслабшої ланки. Нічого не можна досягти, якщо за рахунок ізолюючої технології забезпечити рівень стерильності 10-6 лише однієї операції наповнення. Потрібно, щоб всі етапи процесу, що обслуговують цю операцію, мали той же рівень гарантії стерильності.

Таким чином, застосування ізолюючої технології слід розглядати лише як відправну точку. По-перше, з метою аналізу критеріїв і допустимих значень ризику у всій технологічному ланцюгу. По-друге, результати цієї роботи повинні бути системно звернені в ясну і гармонійну загальну концепцію контролю мікрозабруднень. Результатом цього буде більш високий рівень гарантії стерильності для всього процесу в цілому [4].

Ізолююча технологія впливає на капітальні витрати як в позитивному, так і в негативному плані.

При застосуванні ізоляторів для операнці асептичного наповнення відбувається збільшення витрат через наступних факторів:

більш високих вимог до рівня гарантії стерильності всіх елементів технологічного ланцюга;

збільшення витрат на валідацію і атестацію,

З іншого боку, відбувається істотне зниження витрат завдяки:

меншим розмірам зони А;

менш високим вимогам, яким повинні задовольняти зони, навколишні зоні В наприклад передбачається зона С або D замість зони В для звичайних асептичних процесів.

Менший розмір зони А веде до істотного скорочення обсягу циркулюючого повітря. Результатом є зниження розмірів і вартості кондиціонерів і холодильних машин і, як наслідок, менші вимоги до обсягу приміщення для розміщення інженерного обладнання і повітроводів [3].

Ще більша економія об'єму будівлі відбувається завдяки зниженню вимог до чистоти середовища, що оточує ізолятор. В разі захисту ізоляторами операцій наповнення одяг операторів може відповідати вимогам зон С і D. Можна відмовитися від складної одягу та процедури другого переодягання, необхідних для зон В. Це призводить до істотного скорочення площ для кімнат переодягання і повітряних шлюзів для доступу в зону наповнення [7].

Як правило, фактори збільшення капітальних витрат і економії витрат приблизно компенсують один одного. Залежно від обставин може бути або незначне збільшення, або незначне зниження загальних витрат.

Ізолююча технологія дає виключно високий ефект щодо зниження експлуатаційних витрат. Зниженню витрат непротиставляється якесь суттєве підвищення витрат, за винятком необхідності частого контролю цілісності рукавичок [8].

Скорочення витрат досягається за рахунок:

економії енергії завдяки зниженню витрати повітря і вимог до його охолодження;

виключенню дорогого і складного одягу та процедури переодягання, необхідних для зони В;

підвищенню продуктивності праці персоналу завдяки економії часу на переодягання, на яке в день може витрачатися до 30 хв;

зменшення витрат часу і матеріалів на мікробіологічний контроль [9].

Загальний ефект може виражатися в скороченні, експлуатаційних витрат на 30-40% в порівнянні зі звичайними чистими, приміщеннями для випадку операцій асептичного наповнення. Таким чином, ізолююча технологія дає кількісний стрибок у забезпеченні стерильності без будь-яких додаткових витрат [3].

Висновки

Чисте приміщення - приміщення, де в повітрі підтримуються в певному заданому діапазоні розмір і число на м3 таких частинок, як пил, мікроорганізми, аерозольні частинки і хімічні пари. При необхідності в них також можуть контролюватися і інші параметри, наприклад вологість, тиск і температура. Такі приміщення як правило будуються і використовуються так, щоб звести до мінімуму надходження, генерацію та нагромадження таких частинок усередині приміщення.

Чистим приміщенням або чистою кімнатою називається приміщення, в якому рахункова концентрація зважених у повітрі (аерозольних) часток і, при необхідності, число мікроорганізмів у повітрі підтримуються в певних межах. Під часткою розуміють твердий, рідкий або багатофазний об'єкт або мікроорганізм з розмірами від 0,005 до 100 мкм. При класифікації чистих приміщень розглядають частинки з нижніми пороговими розмірами від 0,1 до 5,0 мкм.

Ключовим фактором є те, що чисті приміщення характеризуються саме рахунковою концентрацією часток, тобто числом частинок в одиниці об'єму повітря, розміри яких дорівнюють або перевищують певну величину (0,1; 0,3; 0,5 мкм і т. д.). Цим вони відрізняються від звичайних приміщень, в яких чистота повітря оцінюється за масової концентрації забруднення в повітрі. Звідси випливають особливості підтримання та визначення показників чистоти, специфічні вимоги до контрольних приладів, лічильників частинок в повітрі та ін.

Всередині ринку чистих приміщень найбільшими темпами розвиваються ізолятори, бокси рукавичкові, локальні пристрої забезпечення чистоти.

В даний час більше половини площ чистих приміщень у світі вводиться в США і в Японії. Лідером у будівництві та застосуванні чистих приміщень є США.

Вражаючими темпами розвивається Китай, де буквально на очах з'явилися десятки фірм, які проектують і будують чисті приміщення і випускають основні види обладнання та приладів, включаючи НЕРА фільтри, лічильники частинок, огороджувальні конструкції та багато ін.

Найбільший приріст темпів будівництва чистих приміщень в останні роки припадає на країни Східної Азії, включаючи Корею, Таїланд, Малайзію, Сінгапур і Гонконг, а також штати Орегон, Нью-Мексико і Аризона в Америці.

Показником технічного і культурного рівня розвитку країни може служити число квадратних метрів чистих приміщень на одну людину. У Скандинавії, наприклад, на 1000 чоловік припадає 20 м2 чистих приміщень, значну частку яких займають чисті приміщення для харчової промисловості і лікарень.

Сфери застосування чистих приміщень розподілені у світі нерівномірно, наприклад, у Східній Азії найбільший введення чистих приміщень припадає на виробництво дисководів, в Японії - на виробництво плоских панельних дисплеїв, в Кореї і Арізоні - на електроніку, у Німеччині - на фармацевтичну промисловість.

Чисті технології відносяться до найбільш сучасним і прогресивним галузям науки і техніки, які користуються в передових країнах серйозною державною підтримкою.

Нас чекає велика робота на цьому шляху. Розвивається вітчизняна база будівництва і оснащення чистих приміщень.

З'явилося виробництво НЕРА фільтрів, одягу для чистих приміщень, ламінарних шаф та ін. Освоєно проектування і монтаж чистих приміщень. З 1996 р. існує система сертифікації чистих приміщень.

Розпочато реалізацію потужного наукового та інженерного потенціалу вітчизняних фахівців вищої кваліфікації. В цілому нам ще належить створити промисловість чистих приміщень, розвинути ринок всієї супутньої продукції і необхідну інфраструктуру.

Список використаної літератури

Я. Густавссон. Вычисление чистоты чистого помещения. // "Технология чистоты", 1999, №1, с. 21-25

Данилина Т.И., Кагадей В.А. Технология СБИС. Томск - 2007, 287 с..

Дмитриєвський Д.І. Промислова технологія ліків. Вінниця: “Нова книга” - 2008, 277 с.

М.Закотей Технология чистых помещений в фармацевтическом производстве // Провизор, 2004, №5.

Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. Москва: “Академия” - 2004, 455 с.

Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: “Феникс” - 2002, 447 с.