

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ИЗМЕНЕНИЯ, вносимые в руководство по проектированию, эксплуатации, квалификации и техническому обслуживанию систем обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, применяемых при производстве нестерильных лекарственных средств

1. Текст Руководства изложить в следующей редакции:

«РУКОВОДСТВО по проектированию, эксплуатации, квалификации и техническому обслуживанию систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, применяемых при производстве нестерильных лекарственных средств

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано в целях установления единого подхода к проектированию, эксплуатации, квалификации и техническому обслуживанию систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (ОВиК) на объектах, предназначенных для производства нестерильных лекарственных средств. Настоящее Руководство связано с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики) и содержит рекомендации к проектированию систем отопления, вентиляции и

кондиционирования воздуха в целях предотвращения контаминации и перекрестной контаминации при производстве нестерильных лекарственных форм, в том числе таблеток, капсул, порошков, жидкостей, кремов и мазей. Надлежащим образом спроектированная система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха также обеспечивает защиту окружающей среды и безопасные, комфортные условия работы персонала.

2. Проектирование систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха влияет на архитектурные и объемно-планировочные решения здания, в том числе на расположение воздушных шлюзов, дверных проемов и коридоров, которые в свою очередь определяют давление в помещениях, перепады давления, каскадные перепады давления, контроль контаминации и перекрестной контаминации. Следовательно, принятие принципиальных технических решений по системам отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует проводить на начальной стадии проектирования фармацевтического производственного предприятия.

3. Температура, относительная влажность и вентиляция должны соответствовать требованиям производства и не должны отрицательно влиять на качество лекарственных средств при их производстве и хранении, а также на правильную работу оборудования и приборов.

4. При проектировании, эксплуатации и техническом обслуживании систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует применять подход, основанный на научных данных и оценке рисков. Однако такой подход не позволяет отказаться от соблюдения требований Правил надлежащей производственной практики.

5. Принципы, установленные настоящим Руководством в отношении систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха также применимы на объектах, производящих другие лекарственные формы, а также осуществляющих завершающие этапы обработки активных фармацевтических субстанций. К системам подготовки воздуха для фармацевтической продукции, содержащей опасные вещества, стерильной продукции и биологической продукции могут применяться дополнительные особые требования.

II. Определения

6. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«валидационный мастер-план» – документ, который устанавливает общий план валидации в целом и обобщает подход и философию производителя, которые будут использоваться для подтверждения постоянного соответствия. Он содержит информацию о программе валидации производителя, определяет детали и сроки необходимых работ по валидации, включая распределение ответственности участников процесса;

«воздушный шлюз» – ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями, расположенное между двумя или несколькими помещениями (например, разных классов чистоты), служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначаются и используются как для перехода персонала, так и для перемещения материалов;

«восстановление» – испытания на восстановление или очистку помещения проводятся, чтобы определить, способна ли установка

возвращаться к определенному уровню чистоты в рамках определенного промежутка времени после того, как она была кратковременно подвергнута испытанию с источником переносимых по воздуху частиц;

«вытяжной воздух» – воздух, который покидает помещение и затем может быть либо возвращен на рециркуляцию в установку подготовки воздуха либо выброшен в атмосферу (удаляемый воздух);

«закрытая система» – система, в которой активная фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не подвержены непосредственному влиянию производственной среды.

«инфильтрация воздуха» – поступление воздуха в контролируемое помещение из внешней среды;

«кабина защиты потоком воздуха» – кабина или укрытие, обычно используемая для отбора проб или взвешивания, обеспечивающая локализацию продукта и защиту оператора.

«каскадный перепад давления» – техническое решение поддержания разности давлений между производственными помещениями (зонами), при которой поток воздуха направлен из производственной зоны, с более высоким давлением, в производственную зону с меньшим давлением;

«квалификация монтажа (installation qualification, IQ)» – документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями производителя и (или) требованиями пользователя;

«квалификация проекта (design qualification, DQ)» – документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект

производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

«квалификация функционирования (operational qualification, OQ)» – документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии с предъявляемыми требованиями во всех предусмотренных режимах работы;

«квалификация эксплуатации (performance qualification, PQ)» – документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и воспроизводятся показатели, соответствующие утвержденным требованиям и характеристикам процесса;

«критический параметр процесса (CPP)» – параметр процесса производства, вариабельность которого оказывает влияние на критические показатели качества и который следует мониторировать и контролировать для обеспечения требуемого качества продукции;

«контролируемое помещение (зона), классифицированное помещение (зона)» – помещение (зона) на предприятии (производственном участке), для которой определены, контролируются и отслеживаются конкретные действия персонала и параметры окружающей среды, включая концентрации жизнеспособных и нежизнеспособных частиц, для предотвращения деградации, контаминации или перекрестной контаминации продукции;

«контролируемое неклассифицированное помещение (зона)» – помещение (зона) на предприятии (производственном участке), для которого контролируются некоторые условия производственной среды

или другие показатели (например, температура), но это помещение (зона) не относится к категории чистых помещений (зон);

«контроль изменений» – формализованная система, посредством которой соответствующие эксперты проводят проверку предлагаемых или фактических изменений, которые могут повлиять на валидационный статус помещений, систем, оборудования или процессов таким образом, чтобы определить необходимость выполнения действий для обеспечения и документального оформления поддержания системы в валидированном состоянии;

«кратность воздухообмена» – отношение объемного расхода воздуха, подаваемого в единицу времени в помещение (в $\text{м}^3/\text{ч}$), к объему этого помещения (в м^3);

«критерий приемлемости» – числовые пределы, диапазоны или другие подходящие показатели для принятия результатов испытаний;

«критический параметр или компонент» – параметр процесса (например, температура или относительная влажность), влияющий на качество продукции, или компонент, который может напрямую повлиять на качество продукции;

«локализация» – процесс ограничения перемещения продукции, распространения пыли или контаминантов в одной зоне, предотвращающий их переход в другую зону;

«локальное вытяжное устройство» – устройство для улавливания вредных и взрывоопасных газов, пыли, аэрозолей и паров (зонт, бортовое вытяжное устройство, вытяжной шкаф, кожух-воздухоприемник и др.) у мест их образования (станок, аппарат, ванна, рабочий стол, камера, шкаф и др.), присоединяемое к воздуховодам систем локальных вытяжных

устройств и являющееся, как правило, составной частью технологического оборудования;

«надлежащая инженерная практика» – установленные инженерные методы и стандарты, которые применяются на протяжении всего жизненного цикла проекта, с целью обеспечения приемлемых и экономичных решений;

«некритичный параметр или компонент» – производственный параметр или компонент системы, отклонение которого, или сбой в работе которого, окажут косвенное влияние или не окажут никакого влияния на качество продукта;

«неоднонаправленный поток воздуха (non-unidirectional airflow)» – распределение воздуха, при котором поступающий в чистую зону воздух смешивается с внутренним воздухом посредством подачи струи приточного воздуха;

«нормальный рабочий диапазон» – диапазон значений параметра, который производитель выбирает в качестве допустимого при нормальной работе. Этот диапазон должен находиться в пределах рабочего диапазона;

«однонаправленный поток воздуха» – контролируемый поток воздуха, проходящий с постоянной скоростью и примерно параллельными линиями тока по всей площади поперечного сечения чистой зоны;

«определение времени восстановления» – определение среднего времени, необходимого для восстановления заданного класса чистоты помещения после кратковременного внесения источника контаминации, за счет разбавления концентрации аэрозольных частиц;

«оснащенное состояние» – состояние помещения (зоны), когда выполнены монтаж и установка оборудования, оборудование функционирует в соответствии с требованиями, согласованными заказчиком и поставщиком, но персонал отсутствует;

«относительная влажность (Rh)» – отношение массовой доли водяного пара в воздухе к максимально возможной при данной температуре. Измеряется в процентах. Если воздух насыщен водяным паром до максимально возможного уровня, относительная влажность такого воздуха составляет 100%;

«перепад давления» – разница в давлении между двумя точками, например, перепад давления между закрытым пространством и независимой опорной точкой или перепад давления между двумя закрытыми пространствами;

«переходная скамья» – поперечная или ступенчатая скамья в раздевалке для разграничения различных процедур смены одежды;

«построенное состояние» – состояние, в котором монтаж чистого помещения или чистой зоны завершен, все обслуживающие системы подключены, но отсутствуют оборудование, мебель, материалы или персонал;

«приемка» – документально оформленный порядок подтверждения того, что системы и оборудование установлены в соответствии с утвержденной технической документацией, готовы к эксплуатации и функционируют надлежащим образом. Приемка выполняется на разных этапах реализации проекта до начала работ по валидации;

«уровень действия» – значение контролируемого параметра, установленное пользователем, при достижении которого требуются немедленные действия, включая расследование и устранение причин;

«уровень тревоги» – значение контролируемого параметра, превышение которого свидетельствует о том, что технологический процесс близок к выходу за рамки нормальных рабочих условий, что предполагает потенциальную необходимость принятия корректирующих мер для предотвращения достижения предела действия;

«предприятие», «производственный участок», «объект» – созданная среда, в которой чистые помещения и контролируемые зоны функционируют совместно с инженерной и (или) вспомогательной инфраструктурой;

«проектное условие» – условие, относящиеся к указанному диапазону или точности (прецизионности) регулируемой переменной, используемой проектировщиком в качестве основы для определения требований к характеристикам проектируемой системы;

«проходной шлюз» или «передаточный бокс» – камера с двумя или более дверями (или другими запирающими устройствами) для перемещения оборудования, материалов или продукции. Используется при поддержании каскадного перепада давления на границе разделения двух контролируемых зон. Пассивный проходной шлюз или передаточный бокс не предусматривает подачу и удаление воздуха. Активный проходной шлюз или передаточный бокс оснащен системой подачи воздуха непосредственно в объем шлюза или бокса;

«процедуры (стандартные операционные процедуры)» – документы, содержащие требования к выполнению определенных операций;

«рабочий диапазон параметров» – диапазон валидированных критических параметров окружающей производственной среды,

обеспечивающий возможность производства продукции, показатели качества которой находятся в заданных границах;

«разделение» – процесс или устройство, предназначенное для удержания вещества (продукта), пыли или контаминантов в одной зоне и предотвращая попадание их в другую зону. Частным случаем разделения является изоляция;

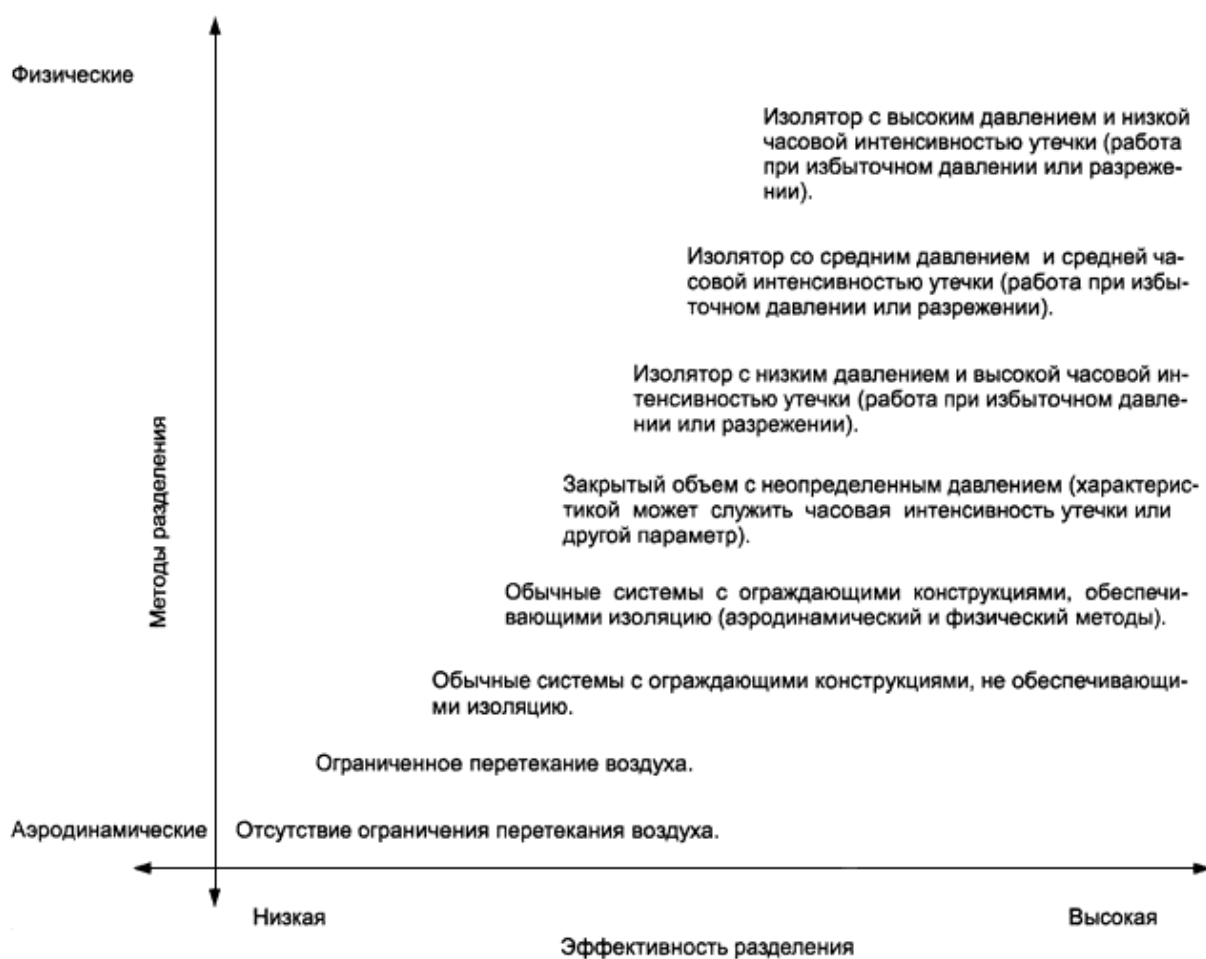


Рисунок 1. Иллюстрация эффективности разделения (изоляции) в зависимости от используемых методов (от аэродинамических до физических); сдвиг на схеме показывает приблизительную характеристику эффективности (ГОСТ Р ИСО 14644-7-2007)

«система косвенного воздействия» – система, которая, как ожидается, не будет оказывать прямого воздействия на качество продукции, но является вспомогательной для систем прямого

воздействия. Проектирование и приемка этих систем проводится в соответствии с правилами надлежащей инженерной практики;

«система, не оказывающая воздействия» – система, которая не оказывает ни прямого, ни косвенного воздействия на качество продукции. Проектирование и приемка этих систем проводится в соответствии с правилами надлежащей инженерной практики;

«система прямого воздействия» – система, которая может оказать прямое влияние на качество продукции. Проектирование и приемка этих систем проводится в соответствии с правилами надлежащей инженерной практики. Системы прямого воздействия подлежат квалификации;

«установка подготовки воздуха (Air Handling Unit, AHU)» – элемент системы отопления, вентиляции и кондиционирования (ОВиК). Установка, предназначенная для приведения параметров воздуха к заданным значениям и обеспечения подачи воздуха в помещения объекта в необходимом объеме;

«чистое помещение (зона)» – помещение (зона), в котором контролируются концентрация аэрозольных частиц и уровень микробной контаминации, которое спроектировано, построено и эксплуатируется так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц и контаминантов в нем;

«эксплуатационные пределы» – минимальные и (или) максимальные значения эксплуатационных характеристик, обеспечивающие достижение и соблюдение установленных требований к качеству и безопасности лекарственных средств и безопасности производства;

«эксплуатируемое состояние» – состояние помещения (зоны), оцениваемое при проведении испытаний классификации помещений,

когда протекает нормальный производственный процесс с использованием рабочего оборудования и присутствием заданного числа персонала в помещении;

«эксфильтрация воздуха» – утечка воздуха за пределы контролируемого помещения во внешнюю среду;

«HEPA-фильтр» – высокоэффективный воздушный фильтр.

Иные понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, определенных Правилами надлежащей производственной практики, Руководством по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19) и Руководством по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21 мая 2020 г. № 9).

III. Помещения для производства нестерильных лекарственных средств

7. Производство нестерильных лекарственных средств должно осуществляться в контролируемых условиях производственной среды, определенных производителем. Риски контаминации следует контролировать, особенно в отношении сильнодействующих контаминантов, чтобы обеспечить защиту материалов, продукции, операторов и окружающей среды

8. Проектирование системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует осуществлять в тесной связи с архитектурным проектированием здания. Как архитектурные и объемно-планировочные решения здания, так и система ОВиК следует тщательно

продумать при попытке достичь общих целей предотвращения контаминации и перекрестной контаминации, а также обеспечения надлежащей среды для производства и контроля лекарственных средств. Важно обеспечить достижение и поддержание требуемых условий производственной среды, чистоты и герметичности.

9. Инфильтрацию воздуха на объект минуя систему фильтрации следует предотвращать, поскольку это может привести к контаминации.

10. На объектах, как правило, следует поддерживать положительное давление относительно внешнего давления, чтобы предотвратить попадание контаминантов. В тех случаях, когда на объектах должно поддерживаться отрицательное давление относительно внешнего давления, следует принять специальные меры предосторожности для минимизации всех рисков.

11. Зоны для производства лекарственных средств, особенно там, где материалы и продукция подвергаются воздействию производственной среды, должны иметь соответствующий уровень чистоты. Уровень чистоты воздуха для разных зон следует определять в соответствии с требованиями к производимым лекарственным средствам, процессу их производства, а также подверженностью лекарственных средств деградации. Если указывается класс чистоты помещений (зон), производителю следует указать, рассчитан ли этот класс на построенное состояние, оснащенное состояние или эксплуатируемое состояние помещения (зоны). Инфильтрацию контаминантов из наружного воздуха следует свести к минимуму путем использования соответствующих систем фильтрации, разницы давления в помещении и воздушных шлюзов. Производители могут использовать различные термины при классификации зон, например: класс А, В, С, D,

или ISO7, ISO8, или уровень 1, уровень 2 или другие (таблица 1). При классификации зоны выбранный класс должен быть определен и описан.

Таблица 1

Примеры классификации зон

Пример классификации	Пример характеристики зоны
Уровень 1	Общие помещения с обычной уборкой и обслуживанием, где нет возможности контаминации продукции, например, складские помещения
Уровень 2	Защищенная зона, в которой предпринимаются меры по защите фармацевтического исходного материала или продукта от прямого или косвенной контаминации или деградации, например, вторичная упаковка, складирование, помещения для переодевания на первом этапе
Уровень 3	Контролируемая зона, в которой определены, контролируются и отслеживаются конкретные условия производственной среды для предотвращения контаминации или деградации

12. Система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должна обеспечивать поддержание определенных условий в помещении (например, путем нагревания, охлаждения, фильтрации, распределения, расхода воздуха и кратности воздухообмена).

13. Любая зона, где исходные сырье и материалы, продукция, материалы первичной упаковки, приборы и оборудование подвергаются воздействию производственной среды, должна иметь такой же уровень чистоты или классификацию, что и зона, где производится продукция. Помимо дизайна помещений, защита материалов, продукции и персонала обеспечивается системой ОВиК. В тех помещениях, где это определено, температура, относительная влажность, содержание жизнеспособных и

нежизнеспособных частиц следует поддерживать в установленных пределах. Чтобы обеспечить поддержание чистоты в заданных пределах, помещения обычно классифицируются. При классификации помещений производителю следует указать, относится ли эта классификация к состоянию «построенное», «оснащенное» или «эксплуатируемое».

14. Для локализации пыли, достижения необходимого класса чистоты и соответствующих уровней защиты фармацевтической продукции, персонала и окружающей среды должны быть подведены соответствующие инженерные коммуникации и установлены элементы контроля для помещений, систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха. При проектировании объектов, где требуется наивысший уровень локализации частиц, следует учитывать указания Руководства по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества.

15. Локализация частиц, чистота объекта и защита продукции, персонала и окружающей среды могут достигаться путем:

- а) надлежащей планировки здания;
- б) надлежащей отделки здания;
- в) использования воздушных шлюзов для персонала и (или) воздушных шлюзов для материалов;
- г) использования проходных люков;
- д) использования помещений для переодевания и коридоров;
- е) поддержания достаточных перепадов давления.

16. Следует разработать подробные схемы, включающие, в частности, тип системы (прямоток или рециркуляция воздуха), устройства обработки воздуха, сетевые элементы систем, схему

воздухообмена и параметры воздуха в помещении, разницу давления в помещениях и направления воздушных потоков.

17. Там, где это возможно, следует предотвратить перемещение персонала и материалов из зоны с высоким уровнем чистоты в зону с низким уровнем чистоты и наоборот. Когда этого избежать нельзя, риски следует идентифицировать и контролировать.

18. Последнее помещение для переодевания персонала должно иметь тот же уровень чистоты (в оснащённом состоянии), что и зона, в которую оно ведет.

19. Если одновременное открытие дверей воздушных шлюзов может привести к возникновению риска перекрестной контаминации, то для его предотвращения двери воздушных шлюзов не должны открываться одновременно. Для этих целей следует применять такие элементы контроля, как системы блокировки и (или) системы и процедуры оповещения.

При необходимости можно предусмотреть наличие шлюзов, помещений для переодевания и сквозных люков и обеспечить эффективную вентиляцию и фильтрацию воздуха. Особое внимание следует уделить конструкции дверей, поскольку зазоры между дверями и полом, двери, открывающиеся в зоны с низким давлением, и раздвижные двери могут привести к изменению разности давлений между зонами. При необходимости можно использовать систему блокировки и систему визуального и (или) звукового предупреждения, чтобы предотвратить одновременное открытие более чем одной двери.

20. Распашные двери должны открываться в сторону помещения (зоны) высокого давления. Такие двери должны быть оборудованы автоматическими закрывающими устройствами. Исключения в

отношении направления открывания дверей следует предусмотреть и обосновать для запасных пожарных выходов или для принятия других мер безопасности и охраны труда. В экстренных случаях должны тщательно контролироваться механизмы автоматического закрытия дверей, применяться другие элементы контроля для предотвращения возникновения любых рисков.

21. Зоны отбора проб, взвешивания и распределения следует соответствующим образом спроектировать для обеспечения требуемых уровней локализации, защиты операторов и продукции (пример проектирования зоны отбора проб приводится на рисунке 4 приложения к настоящему Руководству).

22. Отбор пробы, взвешивание исходных материалов следует проводить при таких условиях производственной среды, какие созданы в границах помещений (зон) для следующего этапа обработки продукции.

23. Поток воздуха не должен вносить погрешность в работу весов.

24. Положение оператора, оборудования и контейнеров не должно нарушать модель воздушных потоков и приводить к возникновению рисков.

25. Если зона квалифицирована с определенными местами для операторов, оборудования и производственных процессов, ее конфигурация должна сохраняться в повседневной деятельности.

26. Установленные вытяжные и рециркуляционные фильтры и распределительные решетки, должны соответствовать назначению, а их конструкции должны облегчать процессы очистки и технического обслуживания.

27. Воздействие на систему отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха и риски, связанные с таким воздействием,

следует рассматривать при планировании внесения изменений в существующий объект (например, при модификации и модернизации объектов).

IV. Проектирование систем и компонентов систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха

28. Система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует спроектировать соответствующим образом с учетом проектных решений производства с различными помещениями (зонами) для хранения сырья, материалов, промежуточных продуктов, нерасфасованной продукции и готовых лекарственных средств, потоков материалов и персонала. При проектировании следует обеспечить требуемые классы чистоты, а также другие параметры рабочей среды, такие как фильтрация воздуха, скорость воздушного потока, кратность воздухообмена, перепады давления, температура, относительная влажность, количество жизнеспособных и нежизнеспособных частиц и степень разделения. Производителям следует определить предельные значения параметров рабочей среды в зависимости от требований к производству лекарственных средств с целью минимизации перекрестной контаминации продукции. Предельные значения параметров рабочей среды на момент проектирования должны быть достижимыми, подходящими и научно обоснованными для оснащенного, эксплуатируемого и построенного состояния. При их определении следует учитывать соответствующие факторы и риски, включая, но не ограничиваясь следующими: возможные сбои в работе установок подготовки воздуха (АНУ), сезонные колебания температуры, относительной влажности, естественной освещенности, свойства и типы

материалов и продуктов, численность персонала, риски перекрестной контаминации.

Система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должна контролироваться на протяжении всего ее жизненного цикла. Чертежи системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует регулярно обновлять для отображения изменений в указанной системе.

29. При принятии решений в отношении систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха применяются принципы управления рисками (например, соответствующей конструкции, эксплуатации и мониторинга, контроля климатических условий и предотвращения контаминации и перекрестной контаминации).

30. Производительность системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должна быть достаточной для обеспечения поддержания заявленных эксплуатационных характеристик в процессе стандартного использования (с учетом утечек в помещении, утечек в воздуховоде и состояния фильтра).

31. Материалы компонентов системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха не должны становиться источником контаминации.

32. Воздуховоды, трубы, снаряжение системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, датчики и прочие компоненты системы следует четко пометить или промаркировать (если это возможно) в целях простоты идентификации, указания местоположения и направления потока.

33. Устройства забора и выхода воздуха следует располагать по отношению друг к другу таким образом, чтобы не вызывать риска перекрестной контаминации.

34. Установки подготовки воздуха должны включать в себя надлежащим образом спроектированные дренажи для удаления конденсата, который может в них образоваться.

35. Условия и предельные значения для таких параметров, как температура, относительная влажность и чистота воздуха, должны быть установлены и достигаться в процессе производства.

36. Там, где это применимо, должна быть установлена и достигаться скорость деконтаминации для подтверждения того, что система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха способна вернуть зону к установленному уровню чистоты, температуры, относительной влажности, давления в помещении и микробиологической чистоты в течение установленного времени.

37. Характер и последствия отказов критических компонентов систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует проанализировать. Анализ должен включать в себя возможные изменения давления в помещении из-за неисправности вентилятора и возможное влияние частичной остановки системы на степень легкости открытия дверей для эвакуации персонала.

38. Распределение воздуха и модели воздушных потоков должны быть подходящими и эффективными.

39. Решетки притока и вытяжки воздуха следует расположить так, чтобы обеспечить эффективную вентиляцию помещения и предотвратить возникновение зон застоя воздуха.

40. Эксплуатационные характеристики системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует контролировать, а фактические значения показателей – регулярно документально фиксировать для обеспечения непрерывного соответствия

установленным параметрам. Установленные предельные значения эксплуатационных характеристик следует обосновать.

41. Системы автоматизированного контроля должны быть способны сообщать о любом выходе за пределы допустимых значений параметров воздушной среды при помощи сигнализации или другой аналогичной системы. В случае, если системы автоматизированного контроля позиционируются как системы производственных помещений (зон), соответствующих надлежащим практикам, их следует валидировать.

42. Следует применять соответствующие системы сигнализации для оповещения персонала в случае неисправности какого-либо критического компонента системы (например, вентилятора).

43. Следует провести оценку воздействия неисправности вентилятора на здание и компоненты систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха. Следует установить матрицу блокировки вентиляторов в случае неисправности (при необходимости).

44. Следует избегать периодических отключений установки подготовки воздуха (например, на ночь или в выходные дни) и сокращения объемов подачи воздуха при отсутствии производственной деятельности, чтобы не подвергать риску материалы и (или) продукцию. Для отключения установки подготовки воздуха необходимо соответствующее обоснование и доказательства отсутствия риска для материалов и (или) продукции. Данную процедуру и ее приемлемость следует обосновать и задокументировать.

45. Для запуска и остановки установки подготовки воздуха следует иметь в наличии стандартные операционные процедуры выполнения этих процессов и вести записи выполнения этих процессов.

V. Системы 100 % подачи свежего воздуха и рециркуляционные системы

46. Могут использоваться системы 100 % подачи свежего воздуха или системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха рециркуляционного типа. Свежий воздух должен быть надлежащим образом отфильтрован для удаления загрязнителей. При использовании рециркуляционных систем должен отсутствовать риск контаминации или перекрестной контаминации.

47. В системе подачи приточного воздуха или в системе рециркуляционного воздуха) для удаления загрязнителей и предотвращения перекрестной контаминации могут быть установлены НЕРА фильтры. В этом случае НЕРА фильтр следует классифицировать не ниже класса H13 согласно межгосударственному стандарту EN 1822 (или фильтр с аналогичными характеристиками согласно стандарту EN 1822 Европейского комитета по стандартизации).

48. НЕРА фильтры могут не потребоваться для контроля перекрестной контаминации, если доказано, что перекрестная контаминация невозможна, в случае применения других фильтров или других надежных технических средств, или когда установка подготовки воздуха обслуживает объект, производящий один продукт.

49. Следует определить необходимое количество подаваемого свежего воздуха с учетом:

достаточного объема свежего воздуха для компенсации утечек на объекте и потерь в системах отработанного воздуха;

количества операторов;

требований законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

50. Воздух, который может быть контаминирован органическими растворителями или особо опасными материалами, как правило, не подвергается рециркуляции.

51. Необходимость и степень фильтрации отработанного воздуха следует рассматривать на основании оценки риска, контаминантов отработанного воздуха и законодательства государств – членов Евразийского экономического союза в сфере охраны окружающей среды.

52. При использовании установок рекуперации энергии на объектах, производящих несколько видов лекарственных средств, следует принять меры (предусмотреть элементы контроля) для обеспечения того, что данные установки не станут источниками перекрестной контаминации.

VI. Фильтрация воздуха, направления воздушных потоков и перепады давления

53. При одновременном производстве разных видов лекарственных средств в разных зонах или помещениях на одной производственной площадке, следует принять меры для предотвращения попадания пыли из одного помещения в другое. Такими мерами, снижающими риск перекрестной контаминации, являются надлежащее проектирование и планировка объекта, соответствующие уровни фильтрации воздуха, организация направлений воздушного потока и создание перепадов давления.

54. Выбранные фильтры должны соответствовать назначению, их классификация должна соответствовать международной классификации, приведенной в таблице.

Таблица 2

Международная классификация фильтров и сравнение стандартов их испытания
(примерные эквиваленты)*

Классификация по стандарту Eurovent 4/5 (заменено)	Стандарт ASHRAE 52.2	Стандарт Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	EN 779** и EN 1822		ISO 29463	ISO 16890
	Минимальное эффективное значение (МЭЗ)	Средняя эффективность фильтра Am (%) (заменено)	Средняя пылеудерживающая способность фильтра Em (%) (заменено)	Интегральное значение эффективности в отношении размера частиц с наибольшей проницающей способностью (%)	Оценка по стандарту EN		
				99,999995	U17	EN 1822: 2009	75E
				99,99995	U16		65E
EU 14				99,9995	U15		55E
EU 13				99,995	H14		45E
EU 12				99,95	H13		35E
EU 11				99,5	E12		25E

Классификация по стандарту Eurovent 4/5 (заменено)	Стандарт ASHRAE 52.2	Стандарт Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	EN 779** и EN 1822			ISO 29463	ISO 16890
	Минимальное эффективное значение (МЭЗ)	Средняя эффективность фильтра Am (%) (заменено)	Средняя пылезадерживающая способность фильтра Em (%) (заменено)	Интегральное значение эффективности в отношении размера частиц с наибольшей проницающей способностью (%)	Оценка по стандарту EN			
EU 10				95	E11		15E	
EU 9	МЭЗ 16		> 95	85	E10			
EU 9	МЭЗ 15		95		F9	EN 779: 2012		ePM ₁ , ePM _{2,5}
EU 8	МЭЗ 14		90		F8			
	МЭЗ 13	> 98	85		F7			
EU 7		> 98	80			EN 779: 2012		ePM ₁₀
	МЭЗ 12	> 95	75					
EU 6		> 95	70		M6			
	МЭЗ 11	> 95	65					

Классификация по стандарту Eurovent 4/5 (заменено)	Стандарт ASHRAE 52.2	Стандарт Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	EN 779** и EN 1822		ISO 29463	ISO 16890
	Минимальное эффективное значение (MЭЗ)	Средняя эффективность фильтра Am (%) (заменено)	Средняя пылеудерживающая способность фильтра Em (%) (заменено)	Интегральное значение эффективности в отношении размера частиц с наибольшей проницающей способностью (%)	Оценка по стандарту EN		
		> 95	60				ePM ₁₀
	MЭЗ 10	> 95	55				
EU 5	MЭЗ 9	> 95	50		M5		
	MЭЗ 8	> 95	45				
		> 95	40				Course
	MЭЗ 7	> 90	35				
EU 4		> 90	30		G4		
	MЭЗ 6	90	25				
EU 3	MЭЗ 5	85	20		G3		

Классификация по стандарту Eurovent 4/5 (заменено)	Стандарт ASHRAE 52.2	Стандарт Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 часть 1	EN 779** и EN 1822		ISO 29463	ISO 16890
	Минимальное эффективное значение (МЭЗ)	Средняя эффективность фильтра Am (%) (заменено)	Средняя пылеудерживающая способность фильтра Em (%) (заменено)	Интегральное значение эффективности в отношении размера частиц с наибольшей проницающей способностью (%)	Оценка по стандарту EN		
		80	< 20				Course
EU 2	МЭЗ 4	75					
	МЭЗ 3	70			G2	EN 779: 2012	
	МЭЗ 2	65					
EU 1	МЭЗ 1	< 65			G1		

*Следует убедиться, что классификация фильтров является актуальной. Классификация фильтров относится к стандартам EN 1822 (ГОСТ EN 1822) и EN 779 (стандарт EN 779 включает классы фильтров G1-F9, а EN 1822 и ГОСТ EN 1822 классы фильтров E10 – U17).

**С 14 декабря 2016 года стандарт EN 779 заменен стандартом ISO 16890.

55. Направления потоков должны быть соответствующими с учетом расположения оператора и оборудования.

56. Перепад давления между зонами на объекте следует оценивать индивидуально в соответствии с производимой продукцией и требуемым уровнем защиты. Перепад давления и направление воздушного потока должны соответствовать производимой продукции и процессу производства, при этом должна обеспечиваться защита оператора и окружающей среды.

57. Перепад давления следует проектировать таким образом, чтобы воздушный поток был направлен из чистой зоны и приводил к локализации частиц (например, из коридора в помещение).

58. Предельные значения для перепада давления между прилегающими зонами должны быть такими, чтобы исключался риск обратного потока воздуха в установленных динамических рабочих диапазонах.

59. Как правило, в коридорах помещений (зон), где находится источник частиц, следует поддерживать более высокое давление, чем в самих этих помещениях (зонах). При этом давление в таких помещениях (зонах) должно превышать атмосферное давление.

60. Следует обеспечить наличие визуальной индикации перепада давления в помещениях. Это может быть произведено с использованием манометров или подходящих электронных систем (системы мониторинга производственной среды или системы мониторинга здания). Диапазон измеряемого давления и шкала делений этого диапазона у приборов индикации давления должны позволять считывать с них данные с надлежащей точностью (прецизионностью). Стандартный рабочий диапазон, уровни действия и тревоги должны быть установлены и отображаться в точке индикации или в системе мониторинга производственной среды или системе мониторинга здания.

Давление в помещении должно отслеживаться до репрезентативного внешнего давления (путем сложения давлений в помещениях) для определения фактического абсолютного давления в помещении.

Используемые устройства контроля и отслеживания давления должны быть откалиброваны. Следует регулярно проверять соответствие устройств контроля и отслеживания давления спецификациям и документировать результаты сравнения измеренных значений со спецификациями.

61. Устройства контроля давления по возможности должны быть связаны с системой сигнализации, установленной в соответствии с уровнями, определенными анализом риска и обоснованными временами задержки.

62. Установка измерительных приборов на ноль должна быть защищена от несанкционированного доступа и регулярно проверяться.

63. При использовании воздушных шлюзов выбранные перепады давления должны быть соответствующими. При выборе уровня перепадов давления в помещении следует принимать во внимание временные изменения (например, в работе вытяжных систем оборудования).

VII. Температура и относительная влажность помещений (зон)

64. При необходимости следует контролировать, отслеживать и регистрировать температуру и относительную влажность помещений (зон) для поддержания требуемых условий для материалов и продукции, а также обеспечения комфортных условий для операторов.

65. Производителям следует установить соответствующие верхние и нижние пределы температуры и влажности для различных помещений

(зон). Также следует установить пределы (уровни) тревоги и пределы (уровни) действия температуры и влажности для помещений и зон критичных, для обращения лекарственных средств. При определении пределов следует учитывать требуемые условия хранения, указанные для материалов и изделий (упаковочных материалов, сырья, полупродукта, готового продукта). Систему кондиционирования воздуха следует спроектировать таким образом, чтобы эти пределы могли соблюдаться в любое время года.

66. В случае выделения пара или повышенной влажности в помещении (зоне) следует вести контроль обеспечения неизменной эффективности системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха для предотвращения распространения влаги, которая может увеличить неконтролируемую нагрузку на систему отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха. При необходимости увлажнение или осушение воздуха достигается путем использования соответствующих средств, которые не должны являться источником контаминации.

67. Системы осушения или увлажнения требуют особого внимания из-за риска их контаминации (например, образование конденсата, бактериальная и грибковая контаминация, контаминированный пар и риски при использовании мобильных систем, перемещаемых между различными зонами). Не следует добавлять в систему бойлера химические вещества, такие как ингибиторы коррозии или хелатообразователи, которые могут оказать неблагоприятное воздействие на продукт. Системы увлажнения должны быть хорошо дренированы (осушены). В системах кондиционирования не должен скапливаться конденсат. Не следует использовать другие устройства для увлажнения воздуха, такие как испарительные системы, форсунки и

распылители водяного тумана, из-за потенциального риска микробного заражения. Воздушные фильтры не следует устанавливать непосредственно за увлажнителями, так как попадание влаги на фильтры может привести к размножению бактерий. Холодные поверхности следует изолировать, чтобы предотвратить образование конденсата в чистой зоне или на элементах системы кондиционирования. Допускается использование химических осушителей с использованием силикагеля или хлорида лития при условии, что они не становятся источниками контаминации.

VIII. Контроль пыли, пара и дыма

68. Производителям следует обеспечить эффективное удаление пыли и испарений (пара) из производственных помещений. Системы пылеудаления следует проектировать и квалифицировать таким образом, чтобы обеспечить и подтвердить эффективность. В таких системах должна поддерживаться достаточная скорость подачи воздуха для эффективного удаления пыли и испарений. Места выброса пыли, пара и дыма следует тщательно выбирать в целях предотвращения контаминации и перекрестной контаминации.

69. Пыль, пар и дым могут быть источниками контаминации и должны контролироваться надлежащим образом. По возможности они должны удаляться в непосредственной близости от источника их возникновения. Системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, как правило, служат первичным механизмом контроля пыли. Систему пылеудаления, как правило, не используют в разных помещениях, в которых одновременно могут обрабатываться разные продукты, из-за таких рисков, как обратный поток или переток из

помещения в помещение, что может привести к контаминации и перекрестной контаминации.

70. Системы пылеулавливания должны быть надлежащим образом спроектированы и установлены. В случае отказа компонента системы пылеулавливания или нарушения воздушного потока следует предотвратить возникновение потока пыли в обратном направлении. Скорость переноса воздушных масс должна быть достаточной, чтобы гарантировать возможность выведения пыли и предотвращать ее оседание в воздуховоде. Воздуховоды для удаления пыли следует проектировать с достаточной скоростью воздушного потока (определяемой в зависимости от обрабатываемых упаковочных материалов, сырья, полупродукта, готового продукта), чтобы пыль уносилась (не задерживалась) и не оседала в воздуховодах (рекомендуемое значение составляет 15 – 20 м/с). Поскольку испарения могут создавать проблемы, для их удаления можно использовать однонаправленный поток воздуха.

71. Точки пылеулавливания должны располагаться таким образом, чтобы предотвратить выделение пыли, так как это приводит к контаминации и перекрестной контаминации. Следует учитывать плотность пара (испарений), располагая вытяжные решетки на высоком уровне или, как на высоком, так и на низком уровнях.

72. Воздух не должен проходить через воздуховод пылеулавливания или рециркуляционный воздуховод из помещения с более высоким давлением в помещение с более низким давлением.

73. Следует проводить периодические проверки для предотвращения накопления пыли в воздуховоде.

74. Следует предусмотреть наличие системы взаимной блокировки работы пылеулавливающих систем и соответствующих систем

подготовки воздуха. Такая система должна исключать риски контаминации и перекрестной контаминации при сбое каскадного перепада давления.

IX. Охрана окружающей среды

75. Когда выходящий из оборудования воздух, (например, из сушилки с псевдоожиженным слоем, системы и оборудования пылеулавливания) переносит большое количество пыли, следует применять надлежащую фильтрацию или другие технологии контроля для предотвращения контаминации окружающей среды.

76. Отходы систем пылеулавливания следует утилизировать в соответствии с требованиями, установленными законодательством государств – членов Евразийского экономического союза в сфере охраны окружающей среды.

77. Удаление влажной пыли следует осуществлять при помощи соответствующих средств, например, дренажной системы или системы удаления отходов.

X. Приемка систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха

78. Ввод в эксплуатацию систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха предшествует квалификации и валидации систем, а также обычно связан с надлежащей инженерной практикой. Производителям следует четко документировать приемку.

XI. Квалификация систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха

79. Производителям следует учитывать все этапы квалификации своих систем ОВиК. Это включает в себя (при необходимости), спецификацию требований пользователя, квалификацию проекта, приемо-сдаточные испытания на заводе-изготовителе, приемо-сдаточные испытания у заказчика, квалификацию монтажа, квалификацию функционирования и квалификацию эксплуатации. Следует описать и выполнить квалификацию, которая будет проводиться в течение всего жизненного цикла системы ОВиК, включая изменения, вносимые в систему. Системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, включая системы рециркуляции и системы со 100 % подачей свежего воздуха, должны быть квалифицированы для обеспечения непрерывной работы в соответствии со спецификациями и достижения требуемых условий в помещениях.

80. Сфера применения и объем квалификации систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует определять на основании принципов управления рисками для качества.

81. Основой квалификации являются: валидационный мастер-план, протоколы, отчеты и исходные данные для испытаний. Цель и объем квалификации определяются на основании оценки риска. Производителям следует обосновать параметры и пределы, включенные в квалификацию (например, температурный тест, направление воздушного потока, количество жизнеспособных и нежизнеспособных частиц).

82. Когда это применимо, процедуры, используемые для проведения испытаний систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должны соответствовать определенным

частям международного стандарта ИСО 14644, и соответствующим актам органов Евразийского экономического союза.

83. Следует установить проектные условия, рабочие диапазоны, уровни тревоги и действия. Уровни тревоги должны основываться на мощности систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха.

84. Параметры эксплуатационных характеристик, которые должны быть включены в квалификацию систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, определяются посредством оценки рисков для качества.

85. Допустимые отклонения по параметрам систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, где это применимо, следует определить до начала установки этих систем.

86. При выявлении отклонений следует проводить испытания применимых параметров производственной среды и систем ОВиК:

температура;

относительная влажность;

количество приточного воздуха;

количество возвратного или вытяжного воздуха;

кратность воздухообмена в помещении;

давление в помещении и перепады давления;

визуализация воздушных потоков;

скорость однонаправленного потока воздуха;

скорость воздушных потоков в системах разделения (containment);

целостность HEPA-фильтров;

счетная концентрация частиц в помещении;

герметичность воздуховодов;

целостность и техническое состояние элементов конструкций;

микробиологические показатели;

параметры систем обеспыливания и пылеудаления.

В таблице 3 перечислены некоторые типичные параметры системы ОВиК, которые следует включить в испытания во время квалификации, а также выбор параметров, испытания которых следует обосновать.

Таблица 3

Обоснование параметров и процедур испытаний

Параметр	Процедура	Примечание
Температура	международный стандарт ИСО 14644	адаптируйте испытания международного стандарт ИСО в случае более длительных оцениваемых периодов, а также рассмотрите возможность проведения температурного картирования
Относительная влажность	международный стандарт ИСО 14644 и	адаптируйте испытания международного стандарт ИСО в случае более длительных оцениваемых периодов, а также рассмотрите возможность проведения температурного картирования
Перепады давления	международный стандарт ИСО 14644	следует рассмотреть более длительные периоды для демонстрации постоянства в поддержании перепадов давления
Расход воздуха	международный стандарт ИСО 14644	
Целостность системы фильтрации	международный стандарт ИСО 14644	
Счетная концентрация частиц	международный стандарт ИСО 14644	
Направления воздушного потока	международный стандарт ИСО 14644 или процедура	следует обеспечить непрерывную фиксацию процесса, например, видео под корректными углами для

Параметр	Процедура	Примечание
	компаний (визуализация воздушных потоков)	демонстрации направлений воздушных потоков, а также соответствующие записи и маркировки, отражающие дату, время, подписи и наименования зон
Скорость воздушных потоков	международный стандарт ИСО 14644	
Время восстановления	внутренняя процедура	
Кратность воздухообмена		

87. Периодичность проведения повторной валидации зависит от риска для качества, типа объекта, необходимого уровня защиты продукции, эксплуатационных характеристик систем и объема проводимых контрольных мероприятий.

88. Любое изменение в системах отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должно контролироваться. Объем квалификации или повторной квалификации должен определяться на основании сферы применения систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха и влияния изменения на параметры работы указанных систем.

XII. Техническое обслуживание систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха

89. Записи, процедуры и руководства по эксплуатации и техническому обслуживанию систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха должны быть доступны и актуализироваться при наличии подробной информации о любом проведенном пересмотре систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха.

90. Руководства по эксплуатации и техническому обслуживанию систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, чертежи, протоколы и отчеты должны сохраняться в качестве справочных документов для внесения дальнейших изменений и усовершенствований указанных систем.

91. Руководства по эксплуатации и техническому обслуживанию систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха включают в себя следующую информацию:

- описание системы;
- инструкции по эксплуатации;
- устранение неисправностей;
- данные по введению в эксплуатацию;
- инструкции по техническому обслуживанию;
- перечень поставщиков оборудования;
- перечень запасных частей;
- данные по оборудованию (описания его мощностей);
- литературу поставщика;
- описание системы контроля;
- электрические схемы;
- исполнительные чертежи.

92. Для системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует разработать программу планово-предупредительного технического обслуживания. Детали программы должны соответствовать критичности систем и их компонентов.

93. Мероприятия по техническому обслуживанию не должны прерывать процесс производства или оказывать на него отрицательное воздействие, их проведение следует запланировать в непроизводственное время.

94. В случае остановки систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует выполнить соответствующие процедуры системы менеджмента качества. Следует своевременно определить основные причины и последствия остановки и принять соответствующие корректирующие и предупреждающие действия. При необходимости следует рассмотреть возможность проведения квалификации или повторной квалификации системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха.

95. Замена НЕРА фильтров должна производиться компетентным лицом, после чего установленные фильтры должны пройти испытания на целостность.

96. Записи о техническом обслуживании систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха следует хранить в течение достаточного количества времени.».

2. Дополнить приложением следующего содержания:

«ПРИЛОЖЕНИЕ

к Руководству по проектированию,
эксплуатации, квалификации и
техническому обслуживанию систем
отопления, вентиляции и
кондиционирования воздуха,
применяемых при производстве
нестерильных лекарственных средств

ПРИМЕРЫ

проектирования производственных помещений (зон)

1. Проектирование зон взвешивания, дозирования и отбора проб

Помещение для взвешивания (например, дозирования материалов) должно иметь соответствующую конструкцию (примеры приводятся на рисунках 1 и 2). Производителю следует иметь несколько помещений, связанных с взвешиванием. Они могут включать зону подготовки к взвешиванию, шлюз для персонала, шлюз для материалов, зону взвешивания с защитной кабиной, зону подготовки к взвешиванию, зону накопления материалов после взвешивания, зону мойки и зону удаления отходов. Система отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха для таких зон должна обеспечивать поддержание по меньшей мере того же класса чистоты, что и в других производственных зонах, где материалы и продукты подвергаются воздействию окружающей среды, логический поток материалов и персонала, соответствующее количество вентиляционных установок, а также соответствующие перепады давления, изоляцию, контроль распространения пыли и кратность воздухообмена. Цель установки кабины в комнате для взвешивания – ограничить распространение пыли и обеспечить защиту оператора. Например, пыль, образующаяся в месте взвешивания, должна удаляться через перфорированную столешницу, защищая оператора от вдыхания пыли, и в то же время защищая материал и продукт от контаминации оператором с помощью вертикального потока воздуха. Скорость воздушного потока должна быть такой, чтобы не нарушать чувствительность весов.

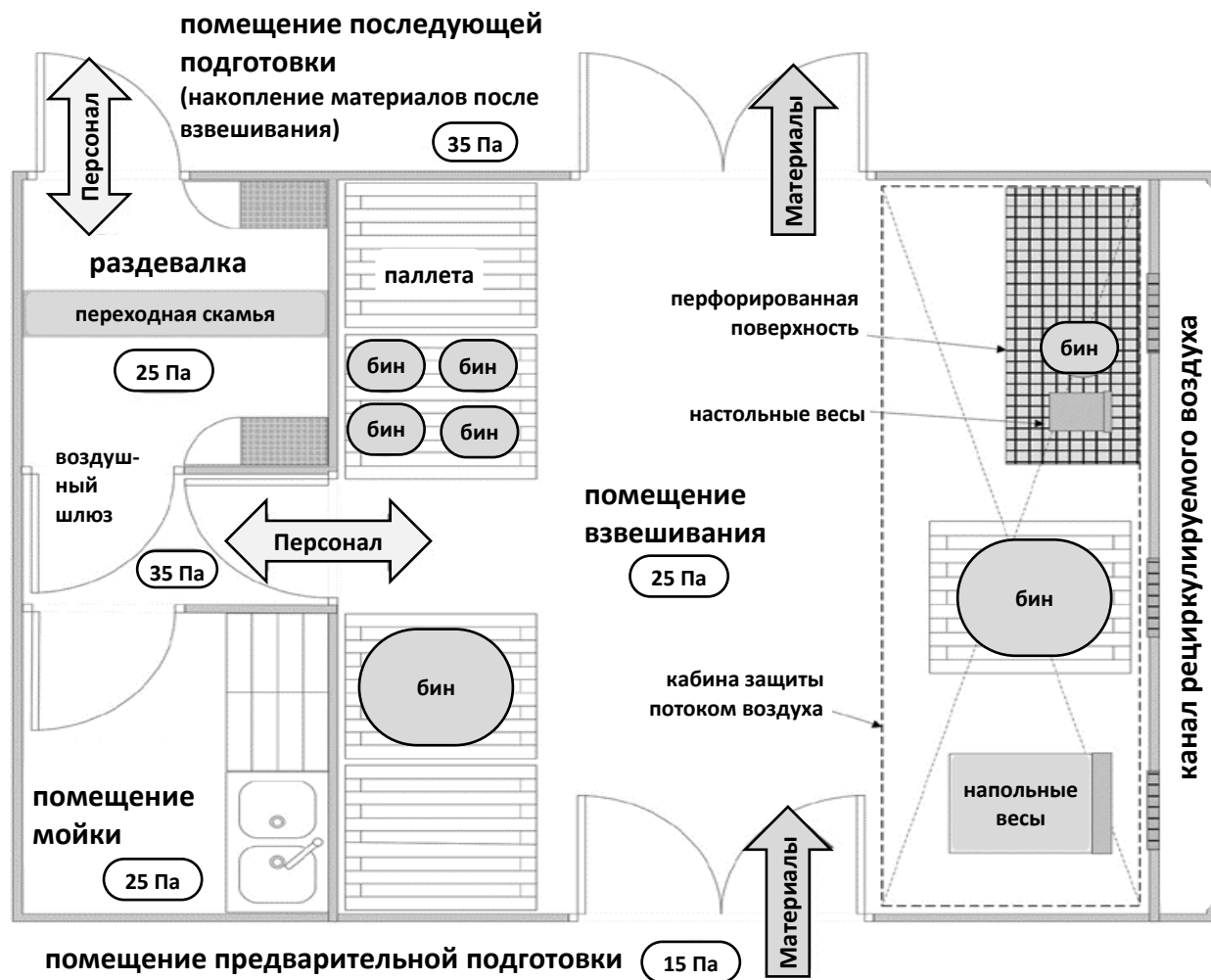
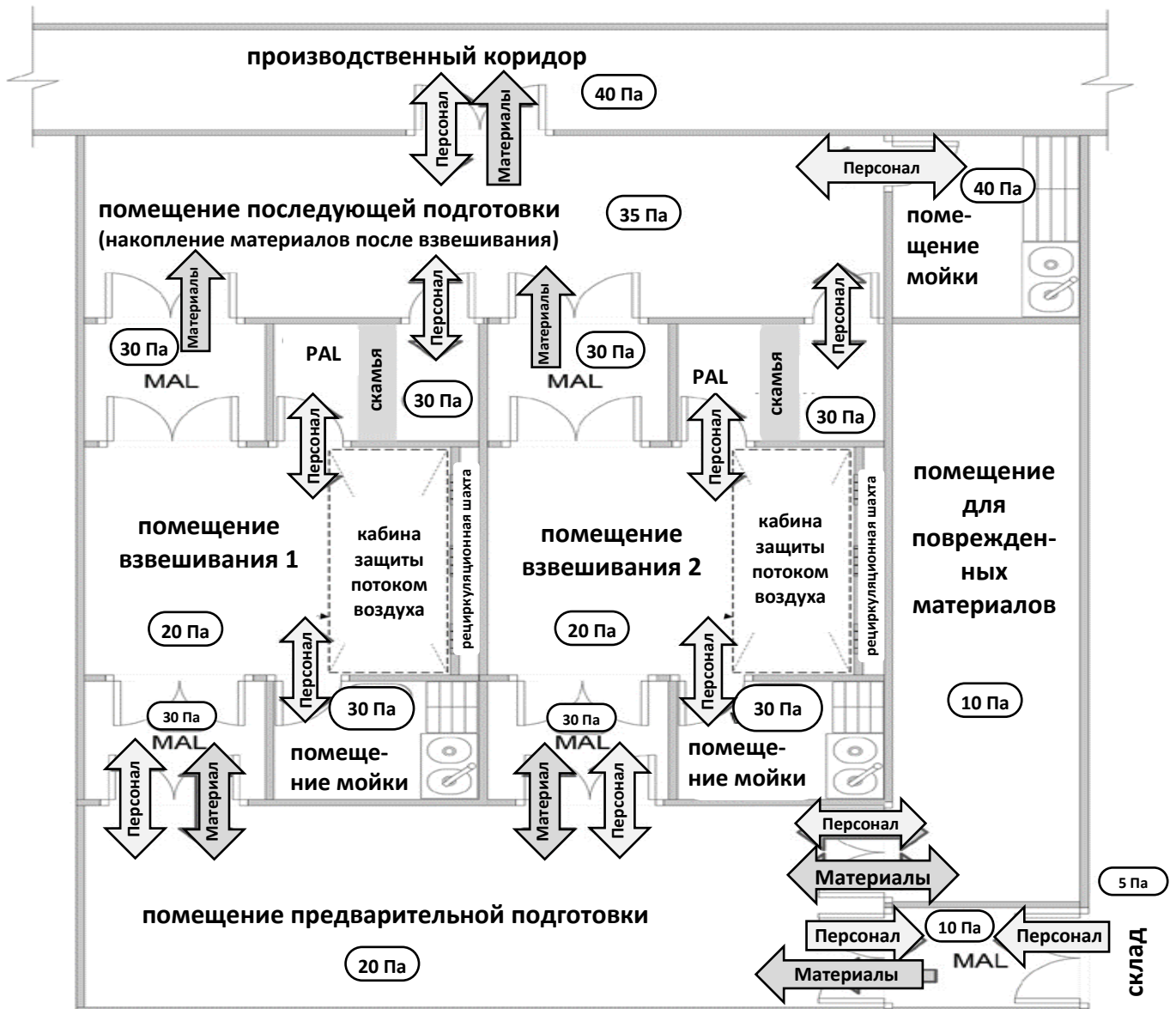


Рисунок 1. Пример организации зоны взвешивания

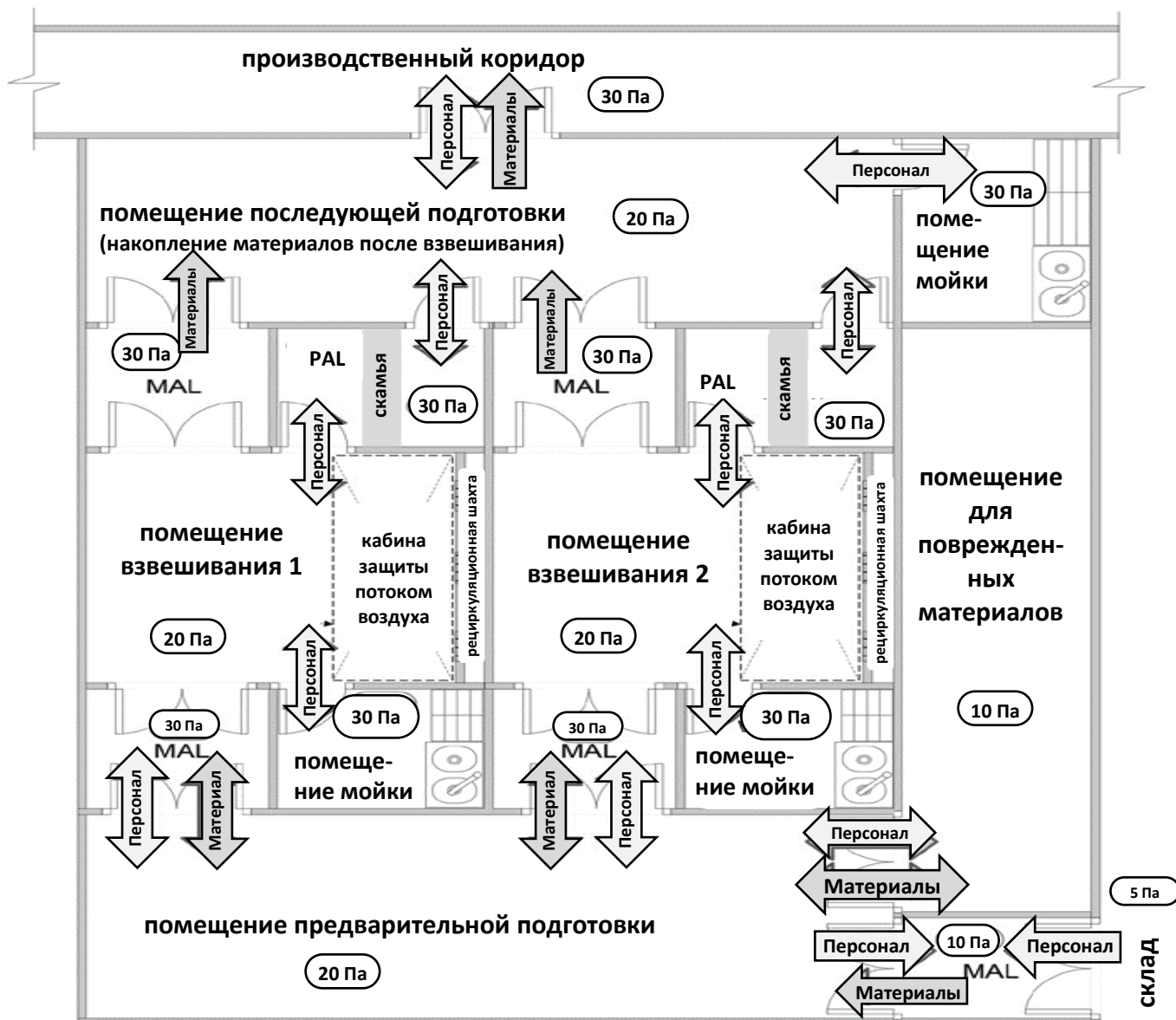


PAL – воздушный шлюз для персонала (Personal Airlock)

MAL – воздушный шлюз для материалов (Material Airlock)

Рисунок 2. Пример проекта зоны взвешивания (каскад)

На рисунке 2 представлен комплекс помещений с зонами взвешивания, при котором реализован каскад перепадов давления от производственного коридора (40 Па), через помещение хранения навесок (35 Па) к шлюзам (30 Па).



PAL - воздушный шлюз для персонала (Personal Airlock)
MAL - воздушный шлюз для материалов (Material Airlock)

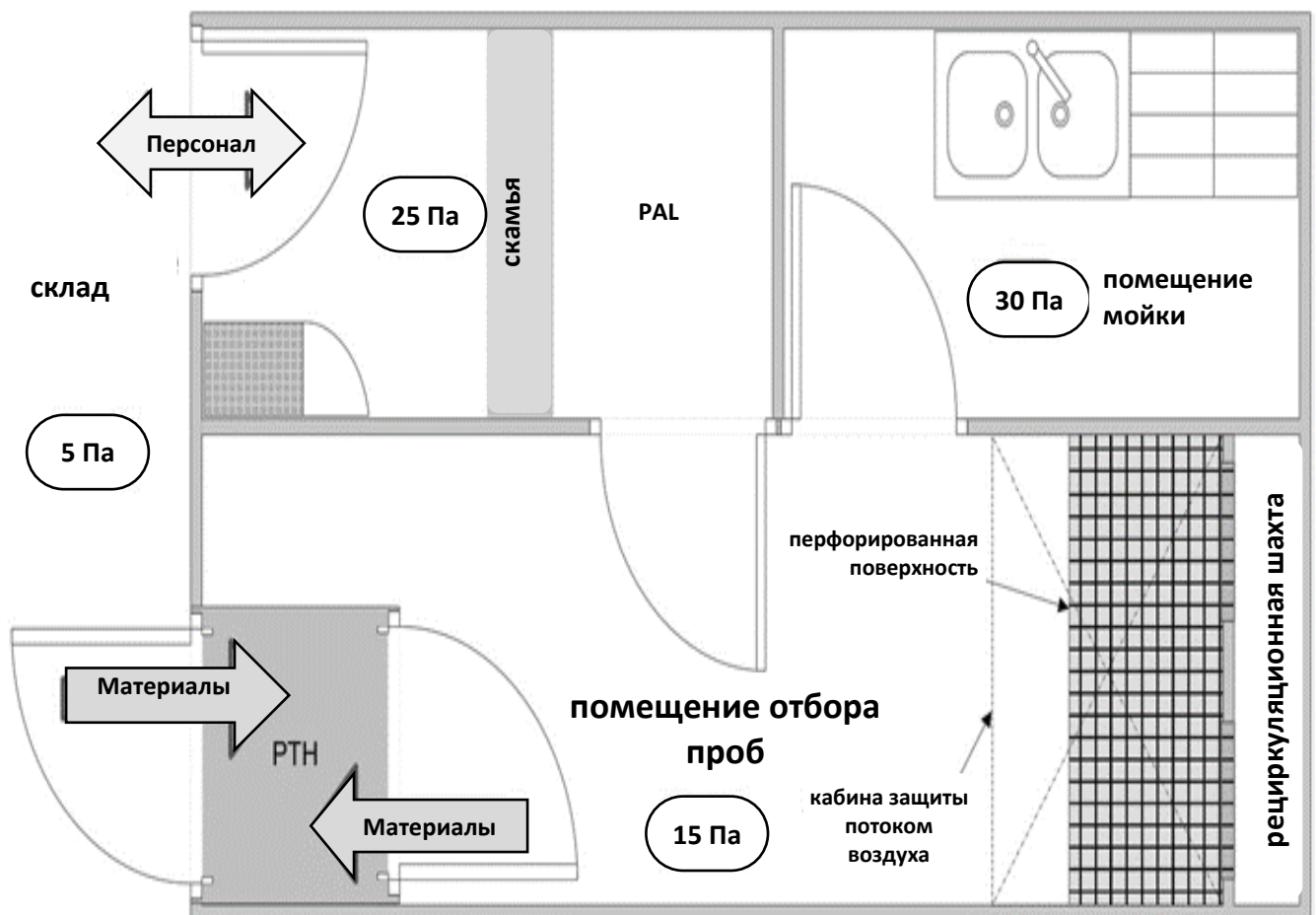
Рисунок 3. Пример организации зоны взвешивания (раковина)

На рисунке 3 показан такой же комплекс помещений, как и на рисунке 2 с реализацией перепадов давления по типу раковины, где помещение хранения навесок характеризуется наименьшим перепадом давления (20 Па), с всех сторон окруженное смежными помещениями с большими значениями давления (30 Па). В обоих вариантах сами помещения для взвешивания характеризуются наименьшим перепадом давления (20 Па) относительно окружающих их смежных помещений. При этом основными инженерными решениями, предотвращающими

распространение открытых материалов из зон взвешивания, являются укрытия с однонаправленным потоком воздуха с рециркуляционным контуром.

Следует обратить внимание, что давление в смежных помещениях влияет на определение давления в помещении хранения навесок.

Аналогичные аспекты следует рассмотреть при проектировании зоны отбора проб, поскольку материалы и первичные компоненты могут подвергаться воздействию окружающей среды во время отбора проб (примеры на рисунках 4 и 5).



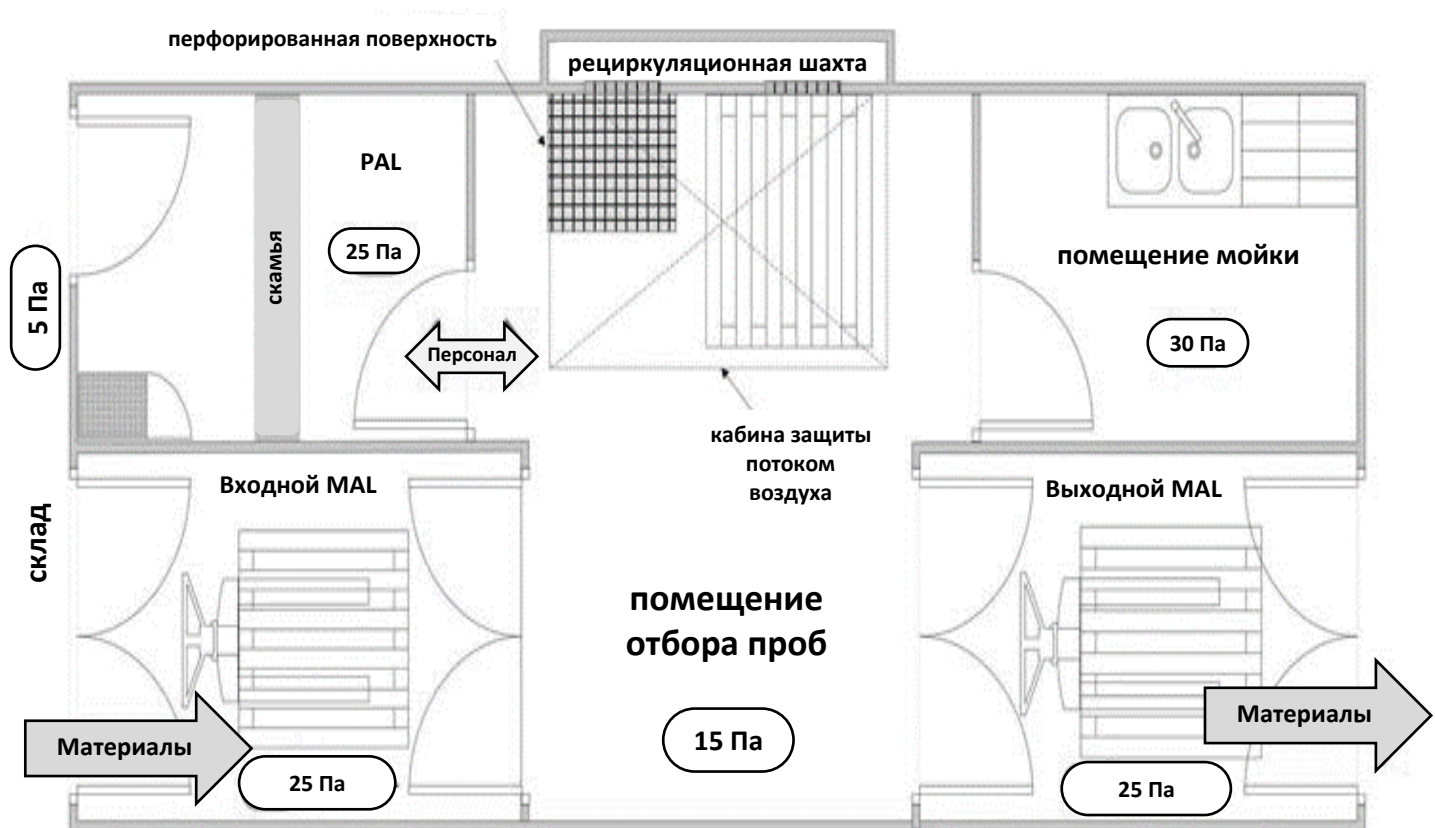
РТН – проходной передаточный шлюз (Pass-Through Hatch)

PAL – воздушный шлюз для персонала (Personal Airlock)

Рисунок 4. Пример зоны отбора проб (с передаточным окном)

На рисунке 4 представлен вариант зоны отбора проб с передаточным окном (боксом), как правило, активным, через который

осуществляется передача материалов, как в зону отбора проб, так и из нее.



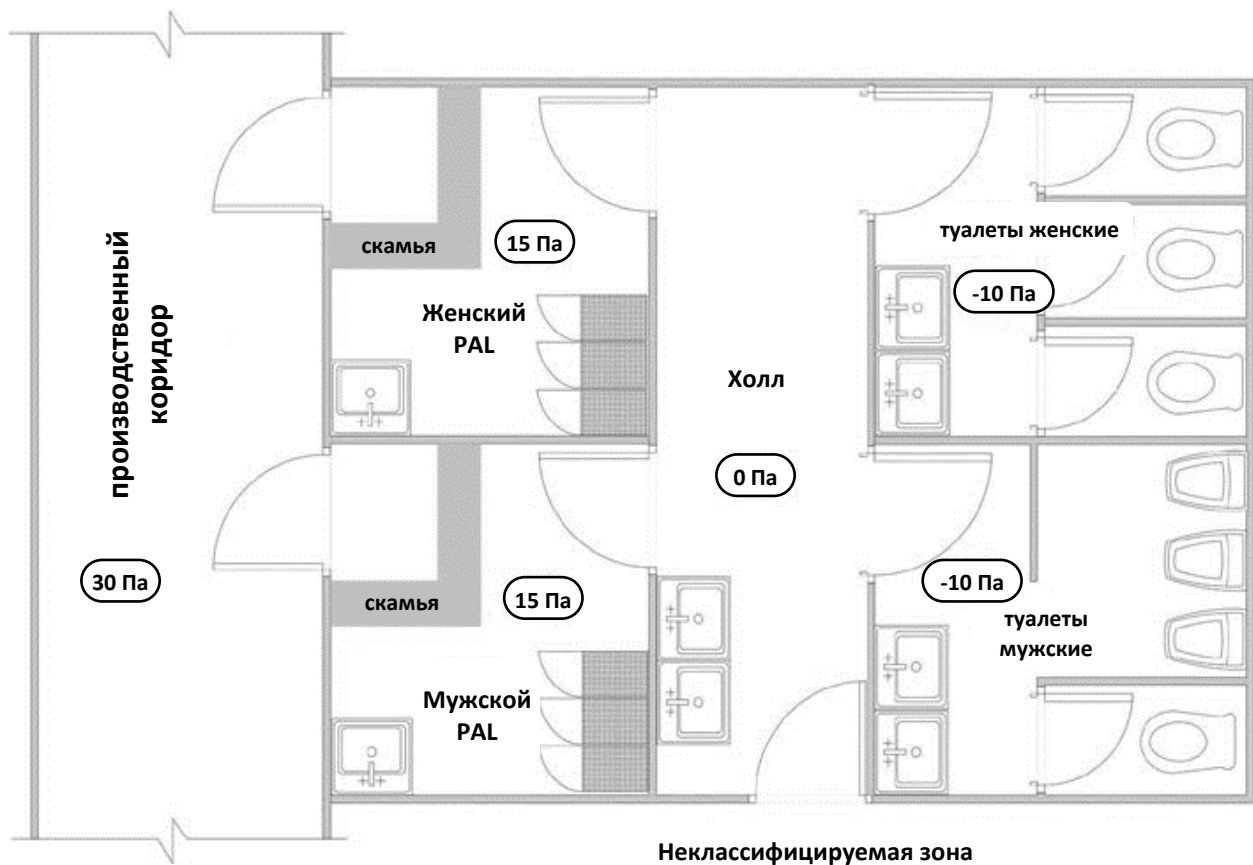
PAL – воздушный шлюз для персонала (Personal Airlock)
MAL – воздушный шлюз для материалов (Material Airlock)

Рисунок 5. Пример проектирования зоны отбора проб со шлюзами для материалов

На рисунке 5 представлен вариант зоны отбора проб с двумя шлюзами для материалов, где первый шлюз предназначен для передачи материалов в зону отбора проб, а второй для передачи материалов из зоны отбора проб. В обоих вариантах, представленных на рисунках 4 и 5, сами помещения отбора проб характеризуется наименьшим давлением (15 Па) относительно окружающих их смежных помещений. При этом основными инженерными решениями, предотвращающими распространение открытых материалов из зон отбора проб, являются укрытия с однонаправленным потоком воздуха с рециркуляционным контуром.

2. Примеры проектирования производственных помещений

Для зон производства нестерильных пероральных твердых лекарственных форм рекомендуется концепция чистого коридора, в котором поддерживается давление выше, чем в шлюзах или производственных помещениях, открывающихся в коридор, что облегчает локализацию пыли и контаминантов, которые могут образовываться в производственных помещениях (пример организации производственных помещений приведен на рисунке 6).

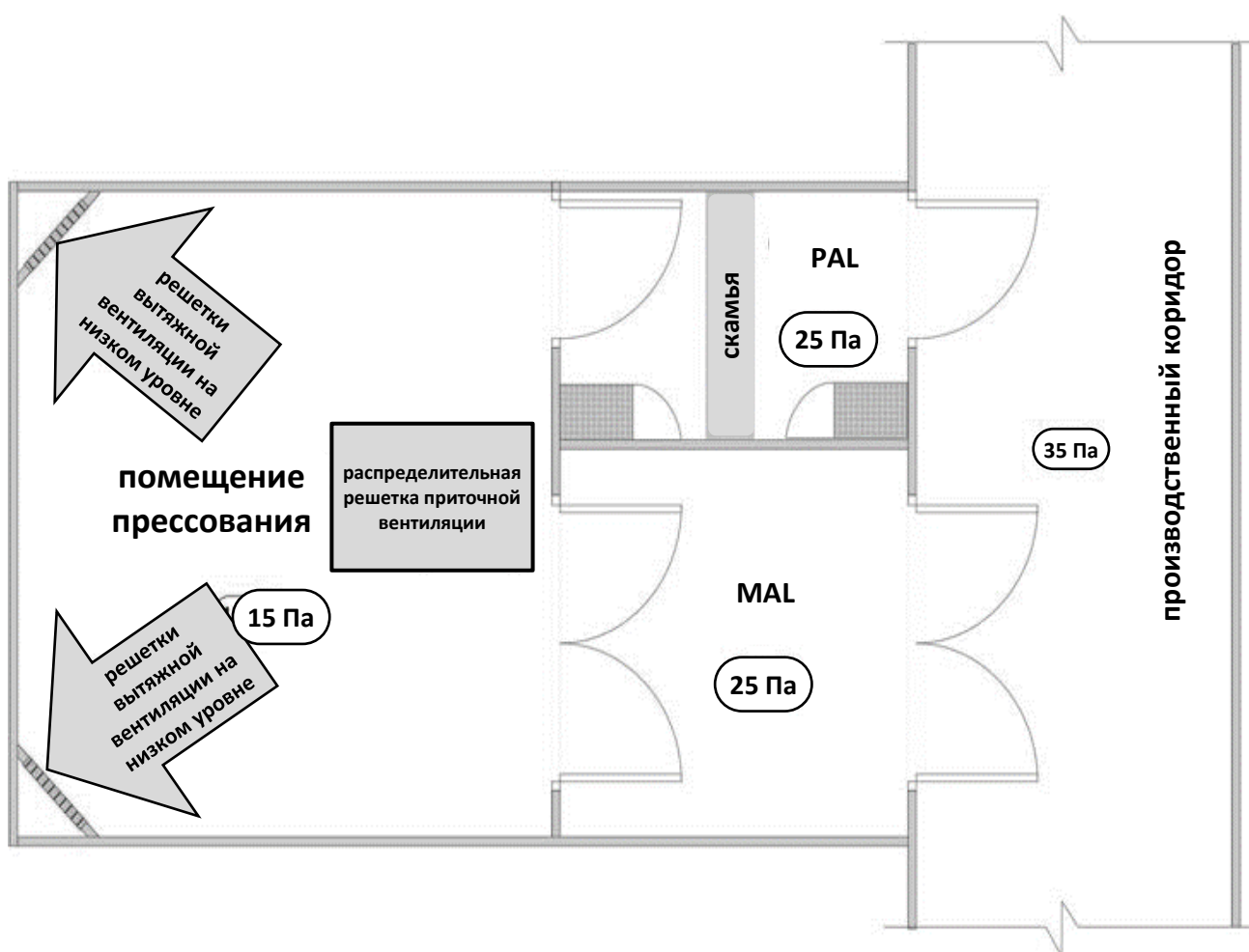


PAL – воздушный шлюз для персонала (Personal Airlock)

Рисунок 6. Пример организации раздевалки при входе в производственные помещения

Для дополнительной поддержки разделения следует также рассмотреть вопрос о наличии шлюзов для материалов (MAL) и шлюзов для персонала (PAL), где это необходимо, для входа и выхода из производственных зон (в качестве примера приведено на рисунке 7).

Соответствующим образом спроектированные шлюзы могут помочь в обеспечении разделения. Следует предусмотреть дополнительные средства контроля, такие как перепады давления между зонами, соответствующую кратность воздухообмена и достаточную фильтрацию воздуха. Использование шлюзов помогает обеспечить локализацию, однако для достижения этой цели допускается использовать и другие средства, например, закрытые системы и перепады давления между соседними зонами.



PAL - воздушный шлюз для персонала (Personal Airlock)

MAL - воздушный шлюз для материалов (Material Airlock)

Рисунок 7. Пример проектирования помещения таблетирования со шлюзом для материалов (MAL) и шлюзом для персонала (PAL) (также используемых, как зона смены одежды)

Зоны мойки следует проектировать и использовать таким образом, чтобы оборудование и компоненты не подвергались повторной контаминации после очистки. Систему приточно-втяжной вентиляции зоны (зон) следует спроектировать таким образом, чтобы обеспечить достижение этой цели. Принципы проектирования включают (но не ограничиваются) фильтрацию воздуха, перепады давления между

помещениями, кратность воздухообмена и направления воздушных потоков (в качестве примера приводится на рисунке 8).

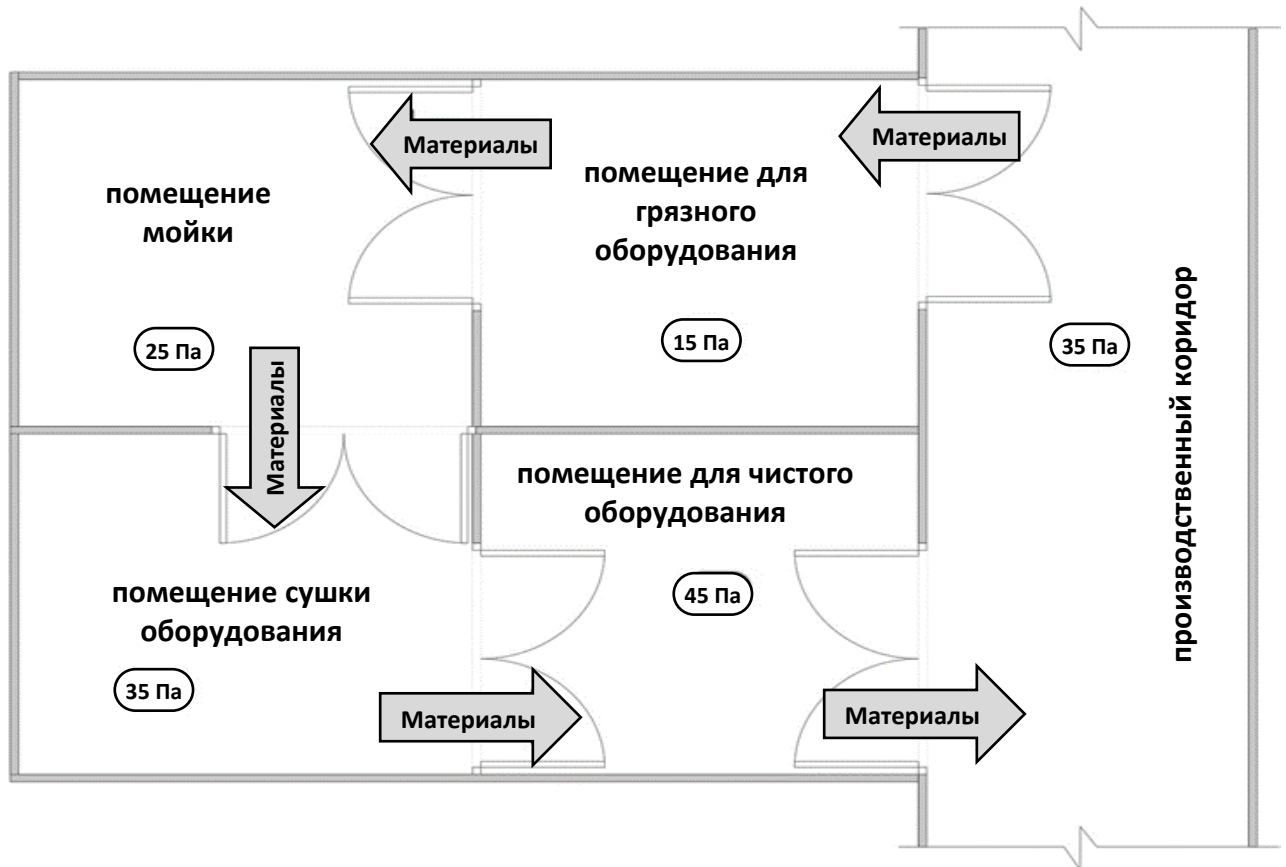


Рисунок 8. Пример организации зоны мойки оборудования

3. Проектирование систем и компонентов ОВиК

Систему ОВиК следует проектировать с учетом обслуживаемых ими производственных помещений, зон хранения, материалов и полупродуктов, потоков сырья и материалов. Следует обеспечить требуемые классы чистоты помещений (зон), а также другие параметры, такие как фильтрация воздуха, скорость воздушного потока, кратность воздухообмена, перепады давления, температура, относительная влажность, соответствующий уровень микробной контаминации, количество аэрозольных частиц и разделение. Следует определить

условия и пределы рабочих параметров системы (при необходимости). Производителю следует определить предельные значения.

Предельные значения контролируемых параметров должны соответствовать технологии и быть научно обоснованными для оснащенного, эксплуатируемого и построенного состояний. При определении предельных значений следует учитывать соответствующие факторы и риски, включая, но не ограничиваясь ими:

- возможные сбои в работе установок подготовки воздуха (АНУ);
- сезонные колебания, например, температуры, влажности и других внешних условий;
- свойства и типы материалов и продуктов;
- численность персонала;
- риски перекрестной контаминации.

На этапе проектирования производителю следует согласовать такие параметры проекта, как уровень фильтрации воздуха, необходимое количество установок подготовки воздуха, необходимость установки локальных систем пылеудаления, параметры рециркуляции (процент подмешивания свежего воздуха).

Производителю следует сохранять схематические чертежи системы ОВиК, установок подготовки воздуха (АНУ) и их компонентов, в которых отражены первоначальные проектные решения и установки, а также их актуальное состояние. Изменения, вносимые в течение жизненного цикла системы, следует отражать в записях контроля изменений, квалификационных протоколах и отчетах.

Компоненты, выбранные для системы ОВиК, должны обладать достаточной производительностью, чтобы обеспечить достижение проектных показателей (например, для отопления, охлаждения,

увлажнения, осушения воздуха, объемов воздушного потока), с учетом таких факторов как, например, потери воздуха из-за утечек и сезонные колебания. Материалы, из которых изготовлены компоненты, и их расположение должны быть такими, чтобы они не становились источником контаминации. Например, компоненты не должны выделять частицы, а последовательность расположения компонентов должна быть логичной (например, фильтры следует расположить таким образом, чтобы любые возможные контаминанты, образующиеся в системе, могли задерживаться фильтрами и не попадать в производственную зону).

Чтобы предотвратить контаминацию помещений, доступ к таким компонентам, как вентиляционные заслонки, фильтры и другие сервисные компоненты, следует обеспечить извне производственных зон (например, в технических коридорах).

При разработке общего дизайна следует исключить возможность попадания нежелательного, нефильтрованного воздуха или контаминантов в производственные зоны.

Разделение

Производителям следует принимать необходимые меры для удержания пыли от продукта в пределах производственной зоны, тем самым предотвращая или сводя к минимуму риск контаминации других зон и возможную перекрестную контаминацию. В некоторых случаях рекомендовано наличие воздушных шлюзов или передаточных камер между помещениями или зонами. Кроме того, разделение зоны может дополнительно поддерживаться за счет достаточного разбавления воздухом, перепадов давления и направлений воздушных потоков (рекомендуемые минимальные значения перепадов давления составляют

5 Па, однако следует обратить внимание на техническую сложность достижения и контроля перепада 5 Па).

Чистота производственных зон

В производственных помещениях (зонах) следует поддерживать определенные классы чистоты. Система ОВиК может поддерживать их, например, за счет соответствующих уровней фильтрации воздуха, разбавления и удаления пыли. Оборудование, контейнеры, персонал и другие связанные с ними компоненты следует расположить надлежащим образом так, чтобы они не препятствовали воздушному потоку и эффективной работе системы ОВиК.

Следует предотвращать повторную контаминацию, обеспечивая перемещение материалов и персонала в пределах зоны одного класса (а не между зонами разного класса чистоты). Там, где такое перемещение туда и обратно неизбежно, следует определить и внедрить соответствующие меры контроля, чтобы гарантировать, что переход из зоны более высокого класса в зону более низкого класса и обратно в зону более высокого класса не приведет к попаданию контаминантов в зону более высокого класса.

Системы автоматического мониторинга

Эффективность системы ОВиК в достижении и поддержании желаемых результатов по таким параметрам, как температура, относительная влажность, расход воздуха и перепад давления следует тщательно контролировать и подвергать мониторингу. Это необходимо для обеспечения того, чтобы в процессе производства не допускались отклонения от установленных пределов. Следует иметь в наличии

системы мониторинга, обеспечивающие функционирование системы в пределах проектных значений (ручные или автоматизированные (компьютеризированные) системы).

Автоматизированные системы мониторинга могут предоставить возможности для непрерывного мониторинга с большей гарантией соответствия установленным пределам. В тех случаях, когда эти автоматизированные системы являются GXP критичными, их следует валидировать. Объем и степень валидации компьютеризированной системы следует определить, обосновать и выполнить надлежащим образом. Это включает, помимо прочего, разные уровни доступа к программному обеспечению, установление пределов, мониторинг и подтверждение аварийных сигналов, контрольные журналы, средства контроля и отчетность.

Отключение установок подготовки воздуха

Рекомендуется, чтобы система ОВиК работала на постоянной основе. Если производитель решает использовать энергосберегающие режимы или отключать некоторые выбранные установки подготовки воздуха (АНУ) на определенные промежутки времени, например, на ночь, в выходные дни или на более длительный период, следует позаботиться о том, чтобы это не повлияло на материалы и продукты. В таких случаях решение, процедуры и записи должны быть в достаточной степени задокументированы и должны включать оценку рисков, стандартные операционные процедуры, записи и валидацию. Это включает процедуры и записи для последовательности запуска и остановки АНУ.

Проектирование прямоточных систем и систем с рециркуляцией

Производители могут выбрать прямоточные системы (пример приводится на рисунке 9) или системы с рециркуляцией воздуха, подаваемого в производственные помещения (в прямоточных системах воздух не рециркулирует; в системах с рециркуляцией рециркулируется определенный процент воздуха). В обоих случаях воздух, подаваемый в производственные помещения, должен быть соответствующим образом обработан, чтобы обеспечить соблюдение заданных условий производственной среды и контроль рисков контаминации и перекрестной контаминации. Производителям, использующим системы с рециркуляцией, следует определить процентное содержание свежего воздуха, который должен подаваться в соответствующие производственные зоны, с учетом требований законодательства государств – членов Евразийского экономического союза в сфере охраны труда и окружающей среды. Этот объем воздуха следует проверить во время квалификации. В обоих случаях применяются соответствующие уровни фильтрации для предотвращения контаминации и перекрестной контаминации. Производителям следует убедиться, что при использовании высокоэффективных воздушных фильтров (HEPA) они установлены надлежащим образом, не повреждены и пригодны для использования по назначению (в соответствии с разделом XI настоящего Руководства).

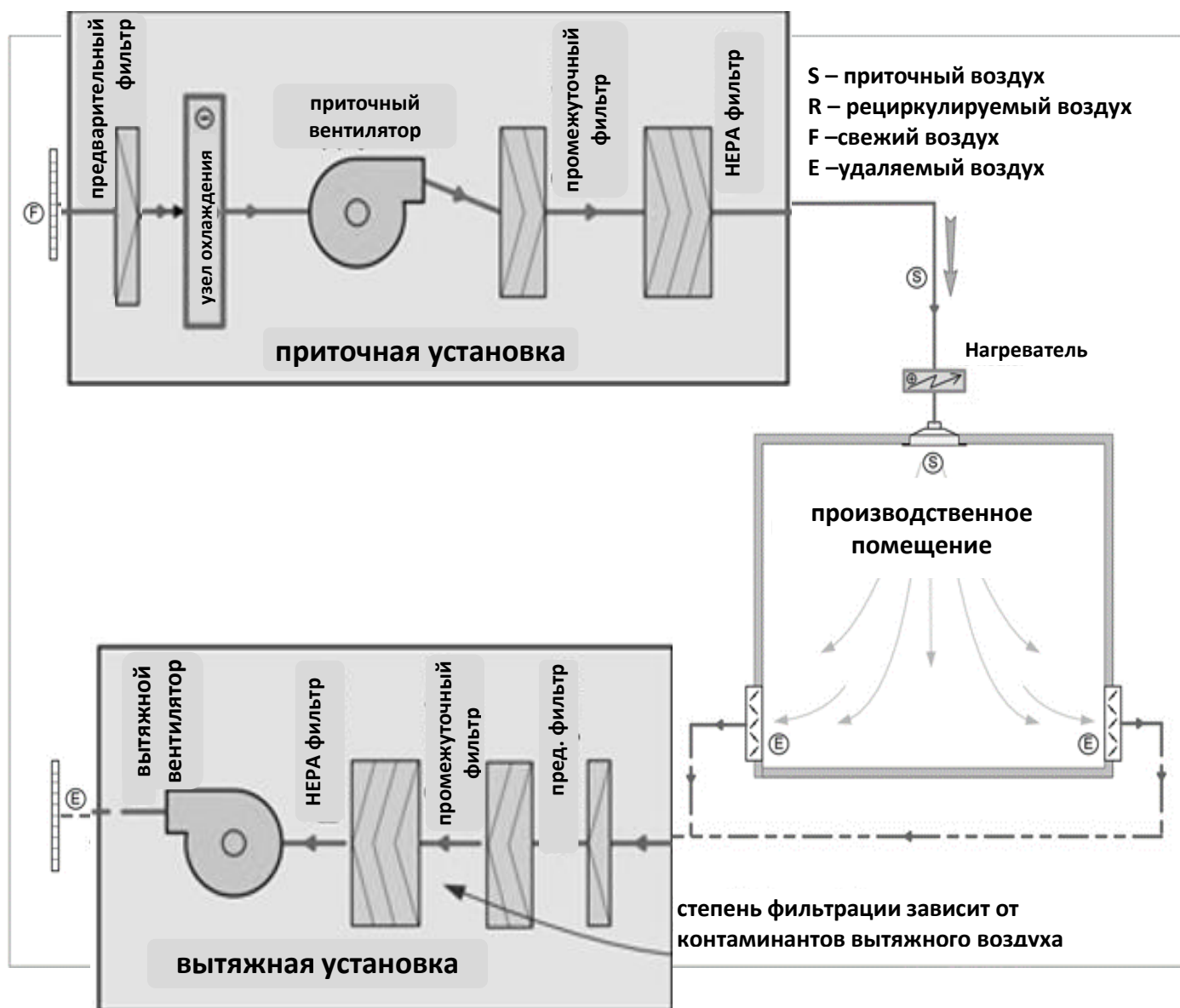


Рисунок 9. Пример организации прямоточной системы

Фильтрация воздуха, направление воздушного потока и перепады давления

Эффективная вентиляция и соответствующие уровни фильтрации рекомендуются в актах органов Союза в сфере производства лекарственных средств. Производители должны определить, какие классы фильтров следует использовать для обеспечения того, чтобы контаминанты извне не попадали в производственные помещения, а при использовании систем рециркуляции эффективно осуществлять

фильтрацию рециркулирующего воздуха, чтобы исключить риск перекрестной контаминации. Если различные продукты производятся одновременно в разных помещениях одного предприятия, необходимо обеспечить соответствующий контроль для локализации и предотвращения контаминации и перекрестной контаминации.

Необходимо определить и указать фильтры, выбранные для фильтрации воздуха. Если производитель решает установить HEPA-фильтры для достижения требуемой степени фильтрации воздуха, эти фильтры могут быть размещены в АНУ, или могут быть установлены в непосредственной близости от приточной решетки.

Фильтры влияют на класс чистого помещения или уровень защиты. Различные уровни защиты и рекомендуемые марки фильтров представлены в таблице 1.

Таблица 1

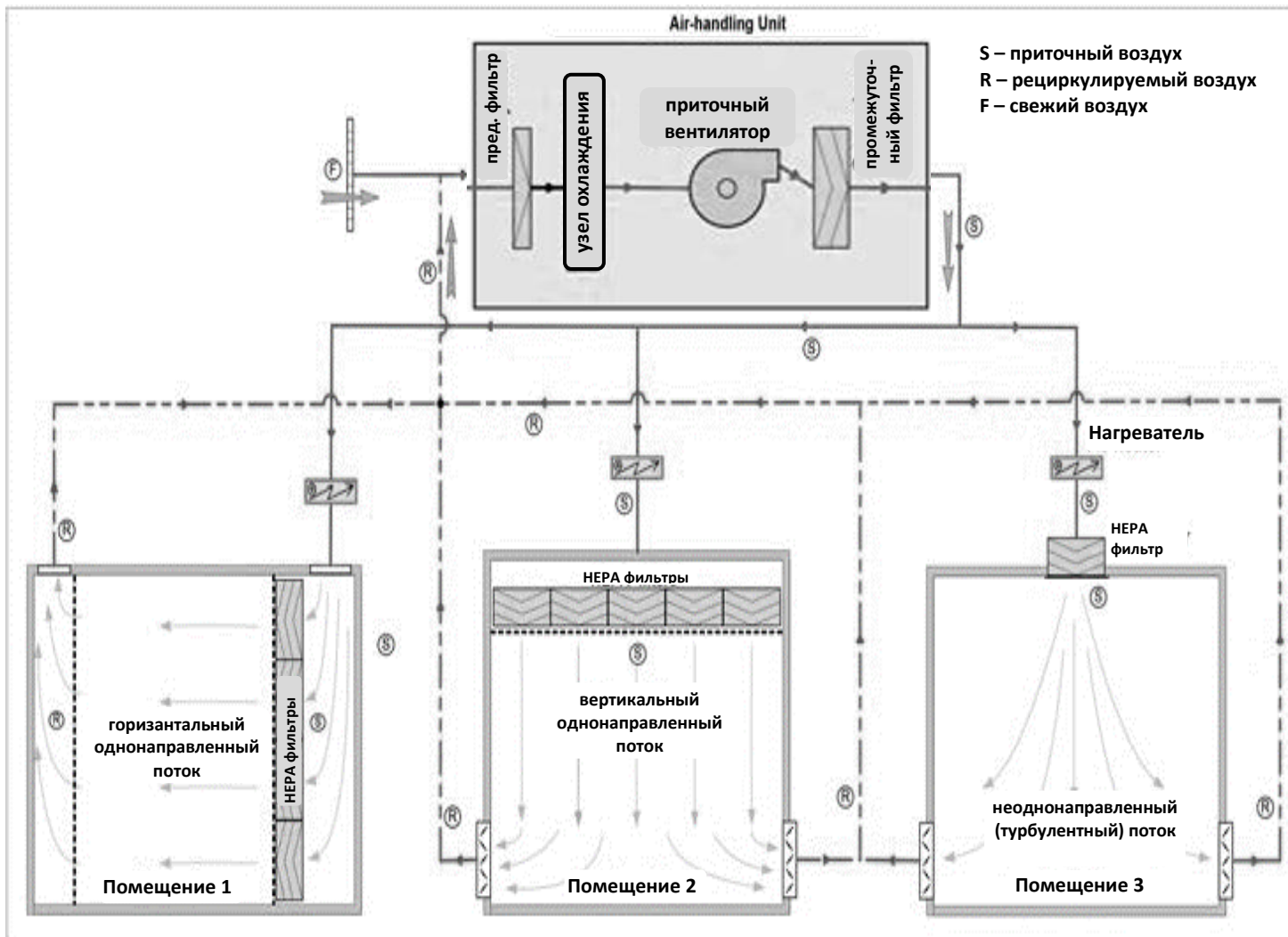
Уровни защиты и рекомендуемая фильтрация

Уровень защиты	Рекомендуемая фильтрация
Уровень 1	только первичные фильтры (например, фильтры EN 779 G4)
Уровень 2	защищенные помещения, работающие на 100 % наружного воздуха: первичный и вторичный фильтры (например, EN 779 G4 плюс фильтры F8 или F9)
Уровень 3	производственное помещение, работающее на рециркулирующем и окружающем воздухе, в котором существует возможность перекрестной контаминации: первичный, вторичный и третичный фильтры (например, EN 779 G4 плюс F8 плюс EN 1822 H13; для полной системы свежего воздуха без рециркуляции допускаются фильтры G4 и F8 или F9)

Количество смен воздуха или кратность воздухообмена должно быть достаточным (примерное значение составляет от 6 до 20 смен воздуха в час). Производителям также следует определить, сколько времени требуется для того, чтобы помещение, которое не соответствует своей классификации, вернулось в допустимые пределы указанного класса (время очистки или восстановления). Примерный период времени для очистки или восстановления составляет 15 – 20 минут.

Направления воздушных потоков следует определить и проверить, чтобы обеспечить разделение. Оборудование, коммуникации, контейнеры или персонал не должны оказывать негативное воздействие на направление воздушных потоков. Направление воздушных потоков определяться взаимным расположением решеток приточного и вытяжного воздуха.

Пример вентиляционной системы, обслуживающей помещения с горизонтальным однонаправленным потоком, вертикальным однонаправленным потоком и турбулентным потоком, для помещений 3, 4 и 5, соответственно представлен на рисунке 11. В этих помещениях фильтры HEPA установлены на входе воздуховода в помещения (терминальное расположение), а не в установке подготовки воздуха (АНУ). Терминальное расположение обеспечивает предотвращение перекрестной контаминации между помещениями в случае сбоя в работе вентилятора.



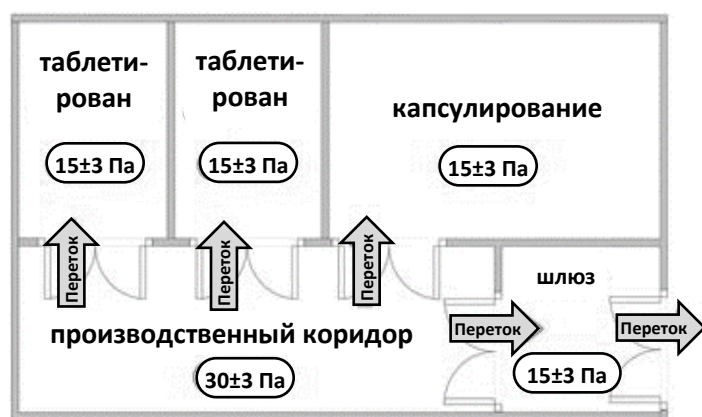
UDAF – односторонний воздушный поток

Рисунок 11. Примеры организации воздушного потока, горизонтального (помещение 1), вертикального (помещение 2) и турбулентного с вытяжными решетками, расположенными на низком уровне (помещение 3)

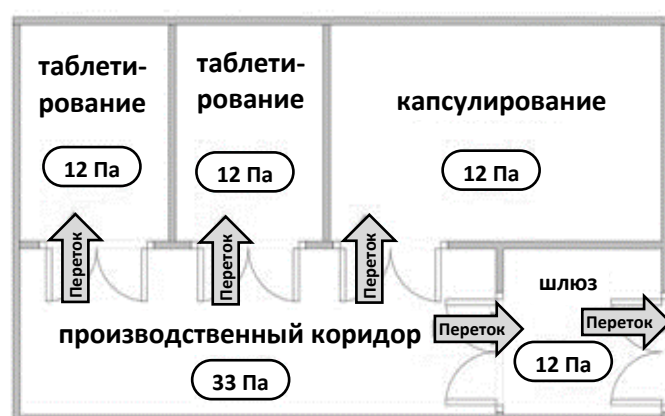
Перепад давления должен быть достаточным для обеспечения сдерживания и предотвращения обратного хода потока, но не должен быть настолько большим, чтобы создавать проблемы турбулентности. Рекомендуется рассматривать перепады давления от 5 Па до 20 Па. Если расчетный перепад давления слишком мал, а допуски находятся на противоположных границах, может произойти обратное движение потока. Не должно быть риска перекрытия допустимого рабочего диапазона, например, от 5 Па до 15 Па в одном помещении и от 15 Па до

30 Па в соседнем помещении, что приведет к отказу каскада давления (примеры приводятся на рисунке 12). Верхний и нижний пределы разности давлений между помещениями на объекте должны быть определены производителем. При наличии смежных помещений предельные значения должны быть соответствующими, чтобы не допустить совпадения фактических значений, так как это может привести к потере разности давлений между помещениями и даже к изменению направления воздушного потока. Суммарные допуски для приборов, измеряющих перепад давления, не должны создавать ситуацию, при которой возможно незамеченное изменение потока воздуха на противоположный. Этого можно добиться, установив пределы таким образом, чтобы не было перекрытия перепада между соседними помещениями на крайних значениях допустимых допусков, или используя общую точку отсчета, например, коридор за пределами комплекса помещений.

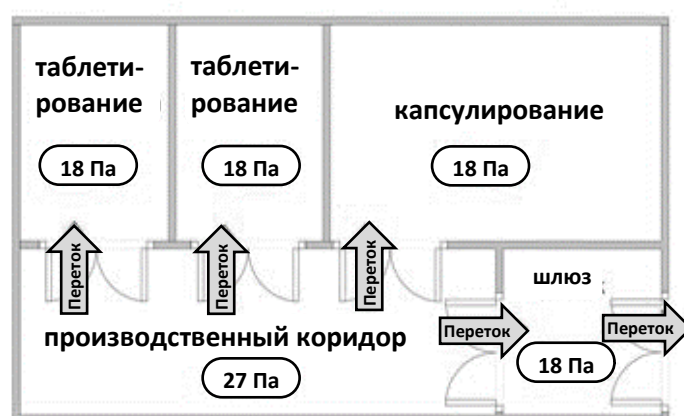
Используемые устройства контроля и мониторинга давления следует откалибровать и, по возможности, связать с системой сигнализации, настроенной в соответствии с установленными уровнями.



проектное условие: перепад давления 15 Па



максимальный перепад давления 21 Па



минимальный перепад давления 9 Па

Рисунок 12. Примеры каскадов давления и пример прибора контроля перепада давления с указанием рабочего диапазона, уровня тревоги и уровня действия

4. Проектирование шлюзов

Шлюзы с различными режимами каскада давления включают в себя каскадный шлюз, шлюз-раковину и пузырьковый шлюз:

каскадный шлюз – более высокое давление на одной стороне шлюза и более низкое – на другой (пример приводится на рисунке 13);

шлюз-раковина: пониженное давление внутри шлюза и повышенное давление с обеих внешних сторон (пример приводится на рисунке 14);

пузырьковый шлюз – повышенное давление внутри шлюза и пониженное давление с обеих внешних сторон шлюза (пример приводится на рисунке 15)

Подходы при организации перепадов давления в шлюзах могут также применяться при организации перепадов давления и для других помещений с иным функциональным назначением.

В большинстве случаев внутреннее давление в шлюзе не является критическим; важным критерием является разность давлений между двумя внешними сторонами.

Приведенные на рисунках 13, 14 и 15 значения перепадов давления относительно окружающей среды служат только для иллюстрации. Определяющим является перепады давлений между смежными помещениями и направления перетоков.

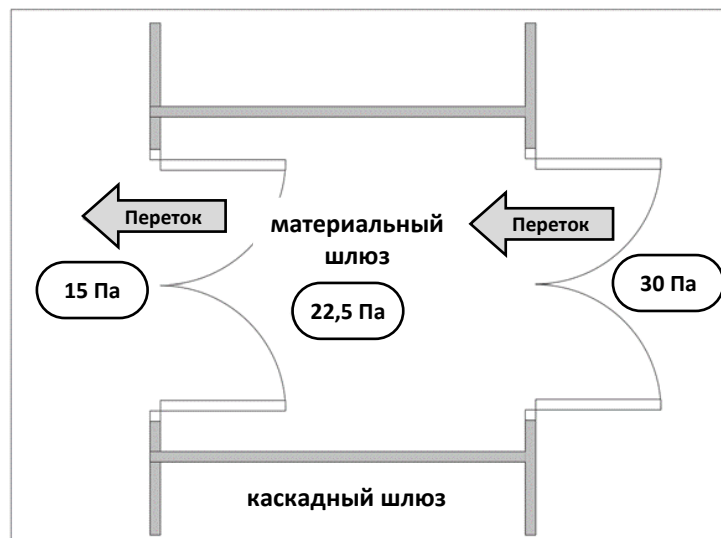


Рисунок 13. Пример каскадного материального шлюза

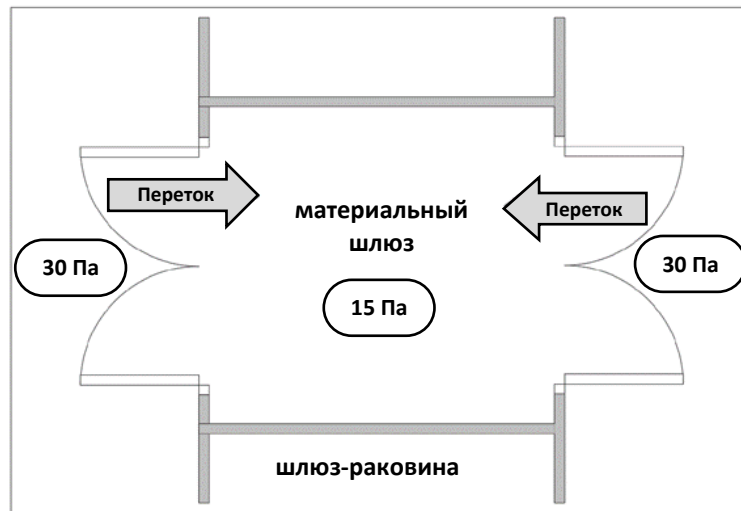


Рисунок 14. Пример материального шлюза-раковины

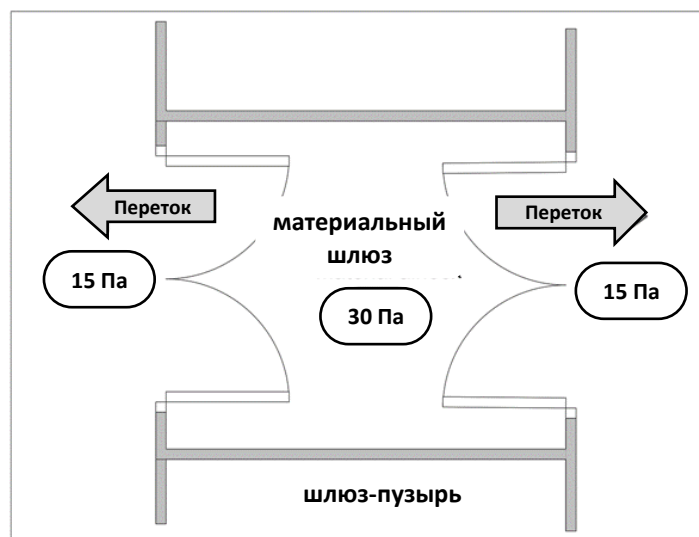


Рисунок 15 Пример пузырькового материального шлюза

Дополнительные средства контроля следует определить в ходе идентификации и оценки рисков. Например, по возможности, персоналу не следует перемещаться между различными зонами в процессе производства (например, помещением таблетирования и помещением внутривидеоконтроля качества), за исключением случаев, когда нет риска контаминации других зон. Персонал часто становится источником контаминации, поскольку он может переносить пыль из

одной зоны в другую. Воздушные шлюзы или процедуры переодевания являются средствами контроля и ограничения такого переноса.».
