

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ
"СПЕЦОБЛАДНАННЯ ТА ПРОЕКТУВАННЯ ХІМІКО-
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ" ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ
"МАГІСТР" ДЛЯ СТУДЕНТІВ ВСІХ ФОРМ НАВЧАННЯ ЗА
СПЕЦІАЛЬНІСТЮ "226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ"

ДНІПРО ДВНЗ УДХТУ 2023

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ
"СПЕЦОБЛАДНАННЯ ТА ПРОЕКТУВАННЯ ХІМІКО-
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ" ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ
"МАГІСТР" ДЛЯ СТУДЕНТІВ ВСІХ ФОРМ НАВЧАННЯ ЗА
СПЕЦІАЛЬНІСТЮ "226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ"

Затверджено на засіданні кафедри
фармації та технології органічних речовин
Протокол №15 від 29.06.2022 р.

Дніпро УДХТУ 2023

Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Спецобладнання та проектування хіміко-фармацевтичних виробництв» за освітнім рівнем "Магістр" для студентів всіх форм навчання за спеціальністю "226 Фармація, промислова фармація" / Укл. І.Ю. Якименко, Дніпро: ДВНЗ УДХТУ, 2023.- 26 с

Укладачі: І.Ю. Якименко, канд. хім. наук, викладач

Відповідальний за випуск О.В. Харченко, докт. хім. наук

Навчальне видання

Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни " Спецобладнання та проектування хіміко-фармацевтичних виробництв " за освітнім рівнем "Магістр" для студентів всіх форм навчання за спеціальністю "226 Фармація, промислова фармація"

Укладачі: ЯКИМЕНКО Ігор Юрійович

Авторська редакція

Коректор

Підписано до друку . Формат 60×84 1/16. Папір ксерокс. Друк різнограф.
Умовн.-друк. арк. Облік.-видавн. арк. Тираж пр. Замовлення № .
Свідоцтво ДК № 303 від 27.12.2000.

ДВНЗ УДХТУ, 49005, м. Дніпро, 5, просп. Гагаріна, 8

Видавничо-поліграфічний комплекс ІнКомЦентру

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1 ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ.....	7
2 ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ ДО ІСПИТУ.....	9
3 ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ КУРСУ ЛЕКЦІЙ.....	11
3.1 Основні підходи до створення чистих приміщень.....	11
3.2 Базові елементи чистих приміщень.....	13
3.3 Стан чистого приміщення.....	15
3.4 Класифікацію чистих виробничих зон.....	17
3.5 Класифікація фільтрів.....	19
3.6 Основні вимоги до фільтрів.....	21
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	24
КОРИСНІ ПОСИЛАННЯ НА ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСИ З СПЕЦКУРСУ.....	26

ВСТУП

Предмет навчальної дисципліни «Спецобладнання та проектування хіміко-фармацевтичних виробництв» охоплює наступні об'єкти: основні поняття GMP та системи аналізу ризиків на фармацевтичному підприємстві; класифікація і принцип роботи обладнання для забезпечення належних умов роботи фармацевтичних виробництв; обладнання для створення системи моніторингу фармацевтичного виробництва; основи проектування створення системи моніторингу стану фармацевтичного виробництва.

Викладання дисципліни «Спецобладнання та проектування хіміко-фармацевтичних виробництв» базується на знаннях студентів з таких дисциплін як "Промислова технологія фармацевтичних препаратів", "Гігієна та промислова санітарія фармацевтичних виробництв", "Обладнання хіміко-фармацевтичних виробництв", "Належні фармацевтичні практики", "Теоретичні основи фармацевтичних технологій".

Метою вивчення дисципліни є формування системних знань, умінь та практичних навичок аналізу, дослідження та проектування хіміко-фармацевтичних підприємств, створення та функціонування чистих приміщень, принципів організації систем моніторингу на фармацевтичних виробництвах та принципів роботи обладнання задіяного в забезпеченні чистоти.

Завданням курсу "Спецобладнання та проектування хіміко-фармацевтичних виробництв" як профільної навчальної дисципліни є:

- знайомство студентів з основними принципами і правилами GMP;
- формування у студентів знань основ теорії проектування і функціонування фармацевтичних підприємств;
- формування у студентів практичних знань, навичок і умінь аналізу технологічної лінії виготовлення готових лікарських форм;
- навчання студентів основним аспектам діяльності технолога фармацевтичного виробництва;

Згідно з вимогами освітньо-професійної програми студенти повинні:

Знати:

- Перелік нормативної документації та основні етапи проектування фармацевтичних підприємств;
- Основні вимоги правил GMP до організації функціонування фармацевтичних виробництв та їх матеріально-технічного забезпечення;
- Класифікацію та принципи функціонування «чистих» приміщень;
- Правила застосування системи HACCP в процесі аналізу критичних процесів та зон;
- Будову та принцип роботи обладнання яке задіяне в забезпеченні «чистоти» та гігієнічних умов роботи фармацевтичних виробництв.
- Принципи створення і функціонування системи моніторингу у фармацевтичному виробництві.

Вміти:

- Користуватися нормативно-технічною документацією, науковою та довідковою літературою для вирішення завдань проектування, реконструкції або модернізації фармацевтичних виробництв відповідно вимогам правил GMP;
- Застосовувати систему HACCP в процесі аналізу критичних процесів та зон діючих та проектуємих фармацевтичних виробництв;
- Проектувати «чисті» виробничі приміщення і зони, та розміщувати основне і допоміжне обладнання з урахуванням вимог правил GMP;
- Вміти проводити вибір обладнання та конструктивних елементів «чистих» приміщень необхідних для забезпечення і підтримання чистоти відповідно типу фармацевтичного виробництва;
- Організувати системи моніторингового контролю в критичних зонах виробництва.

1 ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Змістовий модуль 1

Основні поняття про проектування та організацію функціонування фармацевтичних виробництв.

Тема 1.1

Чисті приміщення, основні поняття та визначення. Типи чистих приміщень і зон. Класифікація чистих приміщень. Ізольовані приміщення і зони.

Тема 1.2

Проектування чистих виробництв. Основні задачі. Генеральний план. Основні принципи планування фармацевтичних виробництв. Особливості планування виробництв розчинів для ін'єкцій. Особливості планування виробництв твердих лікарських форм. Особливості планування виробництв м'яких лікарських форм.

Тема 1.3

Система контролю ризиків. Визначення критичного процесу і зони. Переваги та недоліки системи контролю ризиків. Основні етапи аналізу стану чистого виробництва.

Тема 1.4

Контроль та створення належних умов виробництва лікарських препаратів. Види молекулярних забруднень у фармацевтичному виробництві. Система підготовки зовнішнього повітря. Створення системи рециркуляції повітря. Новітні підходи до використання відпрацьованого повітря в системах рециркуляції. Методи контролю чистих приміщень. Віднесення до відповідного класу чистоти. Контроль потоків повітря. Витрати повітря. Перепад тиску. Контроль температури. Контроль вологості. Лічильники мікрочастинок в системі контролю за станом середовища чистого приміщення.

Змістовий модуль 2

Принципи організації «чистих» приміщень і зон у фармацевтичному виробництві.

Тема 2.1

Системи підготовки повітря для чистих приміщень. Основні принципи створення системи вентиляції у фармацевтичному виробництві. Кріплення вискоефективних повітряних фільтрів. Випробування ефективності фільтрування, методики та прилади. Перевірки допустимого протікання повітря повз ущільнення. Контроль установлених вискоефективних фільтрів. Сканування поверхні вискоефективних повітряних фільтрів.

Тема 2.2

Повітряні фільтри загального і спеціального призначення. Класифікація повітряних фільтрів. Конструкції повітряних фільтрів. Фільтри грубої фільтрації. Фільтри попередньої фільтрації. Фільтри фінішної фільтрації. HEPA-фільтри. ULPA-фільтри. Практичні рекомендації IEST «HEPA і ULPA-фільтри». Механізм затримання частинок волокнистими фільтрами. Визначення характеристик вискоефективних повітряних фільтрів.

Тема 2.3

Система моніторингу стану чистих приміщень. Принципи випробування чистого приміщення. Моніторинг чистих приміщень. Моніторинг витрат повітря, принципи та обладнання. Моніторинг перепаду тиску, принципи та обладнання. Моніторинг забруднень, принципи та обладнання. Організація систем відбору проб.

2 ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ ДО ІСПИТУ

1. Чисті приміщення. Основні поняття і визначення. Области застосування чистих приміщень.
2. Чисті приміщення. Основні поняття і визначення. Терміни, що використовуються в літературі по чистим приміщенням.
3. Фактори забезпечення чистоти в чистих приміщеннях.
4. Системи підготовки повітря для чистих приміщень. Односпрямований або ламінарний потік повітря.
5. Системи підготовки повітря для чистих приміщень. Неодноспрямований (турбулентний) потік повітря.
6. Фільтри для систем підготовки повітря. Аерозольні фільтри. Фільтри грубого очищення.
7. Фільтри для систем підготовки повітря. Аерозольні фільтри. Фільтри тонкого очищення.
8. Фільтри для систем підготовки повітря. Аерозольні фільтри. Фільтри фінішної очистки.
9. Фільтри для систем підготовки повітря. Аерозольні фільтри. Фільтри для вловлювання газів.
10. Конструкція високоефективних повітряних фільтрів.
11. Механізми уловлювання мікрочастинок поверхнею фільтра.
12. Визначення характеристик високоефективних повітряних фільтрів.
13. Основні принципи проектування системи фільтрації загального призначення. Кріплення високоефективних повітряних фільтрів.
14. Основні принципи проектування системи фільтрації загального призначення. Стандарти на проведення випробувань фільтрів грубого очищення.
15. Основні принципи проектування системи фільтрації загального призначення. Стандарти на проведення випробувань фільтрів тонкого очищення.

16. Газообміном пристрою. Принцип роботи.
17. Принципи випробування чистого приміщення. Контроль обсягів подачі повітря, контроль руху повітря, контроль течії встановлених фільтрів і огорожуючих конструкцій.
18. Принципи випробування чистого приміщення. Контроль руху повітря всередині чистого приміщення, концентрація аерозолів і мікроорганізмів і додаткові тести.
19. Моніторинг чистих приміщень. Моніторинг витрати повітря. Принцип роботи крильчатих анемометрів.
20. Моніторинг чистих приміщень. Моніторинг витрати повітря. Принцип роботи термоанемометрів.
21. Моніторинг вимірювання перепаду тиску. Засоби для вимірювання перепаду тиску. Методи перевірки перепадів тиску.
22. Контроль забруднень в чистих приміщеннях. Система паралельного пробовідбору. Переваги та недоліки.
23. Контроль забруднень в чистих приміщеннях. Система послідовного пробовідбору. Переваги та недоліки.
24. Причини появи забруднень в чистих приміщеннях.
25. Система води очищеної. Принцип приготування води високоочищеної в колонних апаратах з катіонітами.
26. Система води очищеної. Принцип приготування води для ін'єкцій в багатокорпусних випарної установки FINN-AQUA.
27. Система води очищеної. Принцип приготування води для ін'єкцій з застосуванням методу зворотного осмосу.
28. Зберігання та розподілення води високоочищеної і для ін'єкцій.
29. Проектування системи зберігання та розподілу води фармацевтичного якості.
30. Дезінфекція, санітарна обробка та підтримка якості води високоочищеної і для ін'єкцій.

3 ОСНОВНІ ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ КУРСУ ЛЕКЦІЙ

Чисте приміщення - приміщення, в якому контролюється рахункова концентрація аерозольних часток, і яке побудоване і використовується так, щоб звести до мінімуму надходження, генерацію і накопичення частинок усередині приміщення, і в якому, при необхідності, контролюються інші параметри, наприклад, температура, вологість і тиск (ISO 14644-1).

Сьогодні неможливо уявити функціонування фармацевтичного, біотехнологічного, хімічного або харчового виробництва, чутливого до забруднень з навколишнього середовища, без застосування чистих приміщень.

Основним принципом забезпечення чистоти є створення в «чистому» приміщенні надлишкового тиску по відношенню до суміжних з ним приміщень. Це забезпечується створенням в ньому дисбалансу повітря, тобто різниці між кількістю припливного і витяжного повітря. Кількість припливного повітря має перевищувати витяжку мінімум на 20% за умови, що дане приміщення знаходиться в центрі будівлі, і не менше 30% при наявності в приміщенні скління, що допускає інфільтрацію. Це забезпечує рух повітря з приміщень з високими вимогами по чистоті в суміжні приміщення з більш низьким ступенем чистоти у напрямку зниження технологічних вимог. Всі важливі параметри чистого приміщення строго контролюються: температура (19°C-25°C), відносна вологість (45%-60%), рівень шуму, освітлення та інші параметри.

3.1 Основні підходи до створення чистих приміщень

Можна умовно виділити *наступні основні підходи до створення чистих приміщень*:

1. Визначення принципу поділу зон з різними класами чистоти. Розробка планувальних рішень чистих приміщень.

2. Формування потоків повітря. Забезпечення необхідних показників односпрямованого потоку повітря.

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

4. Застосування HEPA і ULPA фільтрів і багатоступінчастої фільтрації повітря.

5. Забезпечення необхідного перепаду тиску (якщо потрібно).

6. Розробка ефективних проектно-конструкторських рішень, використання належних матеріалів і устаткування. Правильний вибір підрядника. Будівництво та монтаж відповідно до «протоколу чистоти». Основна ідея протоколу чистоти полягає в тому, що не можна домогтися високого класу чистоти без дотримання вимог чистоти при будівництві (забруднення, привнесені, накопичені і неприбрані при будівництві, не можна повністю видалити в побудованому чистому приміщенні при його підготовці до пуску. Обсяг і зміст протоколу чистоти залежать від класу чистого приміщення).

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

8. Правильна експлуатація чистих приміщень, що включає також вимоги до одягу, порядку очищення, дезінфекції та ін.

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

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

3.2 Базові елементи чистих приміщень

У загальному вигляді *чисті приміщення включають в себе наступні базові елементи:*

- огорожувальні стінові конструкції (каркас, глухі і засклені стінові панелі, двері, вікна);
- герметичні панельні і касетні стелі з вбудованими растровими світильниками;
- антистатичні підлоги;
- систему підготовки повітря (припливні, витяжні і рециркуляційні вентиляційні установки, пристрої забору повітря, розподільники повітря з фінішними фільтрами, пристрої для регуляції повітря, апаратуру датчиків і елементи автоматики та ін.);
- систему управління інженерними системами чистих приміщень;
- повітряні шлюзи;
- передавальні вікна;
- фільтровентиляційні модулі для створення чистих зон всередині

У виробництві лікарських засобів вирішальне значення може мати будь-який з трьох забруднюючих факторів: біологічні мікроорганізми, аерозольні частинки, хімічні забруднення.

При проектуванні чистих приміщень для фармацевтичної галузі використовується весь спектр вимог, викладених в групі документів ISO 14644. Освітлення, температурний режим, вологість і повітряний баланс припливно-витяжної вентиляції повинні відповідати призначенню приміщення і не чинити прямого або непрямого негативного впливу ні на лікарські засоби в процесі їх виготовлення, ні на правильність роботи обладнання.

У фармацевтичній промисловості використовуються системи чистих приміщень, що включають в себе кімнати різних класів чистоти, призначені

для різних етапів виробничого процесу. Планування приміщень повинна відповідати логічній послідовності виробничих операцій і вимогам по чистоті, зводити до мінімуму можливість змішування різних лікарських засобів або їх компонентів, перехресного забруднення.

Чиста кімната або **зона** - це свого роду «приміщення-бар'єр», яке стоїть на перешкоді для проникнення всіляких контамінантів, а в повітрі, такого приміщення підтримується певна кількість частинок в певному розмірі на один кубічний метр. Такими частинками-контомінантами можуть бути мікроорганізми, хімічні пари, аерозольні частинки, частинки пилу або бруду.

Слід зазначити, що проведення вимірювань рахункової концентрації часток в повітрі в чистих кімнатах недостатньо, тому поряд з цим, повинні періодично підлягає моніторингу і такі параметри як, температура, тиск і вологість. Чисті приміщення, будуються і використовуються так, щоб звести до мінімуму надходження, генерацію і накопичення таких частинок всередину приміщення.

Найчастіше чисте приміщення проектується і будується всередині існуючих будівель за принципом «будівля в будівлі» (рис 1).

Для обробки чистих приміщень зазвичай використовують сендвіч-панелі, і для стін, і для стелі.

Сендвіч-панель - це панель, яка складається з двох металевих листів з двостороннім полімерним покриттям і наповнювачем між листами, найчастіше, з мінеральної базальтової вати або пінополіуретану. Сендвіч-панелі з'єднуються між собою особливими замками спеціального призначення з жорсткою фіксацією, а всі стики підлягають герметизації. Стінові панелі кріпляться на алюмінієвий профіль, який монтується на вирівняну підлогу з застосуванням фасонних елементів для округлення, щоб забезпечувати герметичність конструкцій і зручність прибирання чистих приміщень. Сендвіч-панелі добре витримують регулярну санітарну обробку приміщень із застосуванням всіляких дезінфектантів. У просторі за стелею

чистого приміщення прокладаються інженерні комунікації, наприклад повітроводи припливно-витяжної вентиляції.

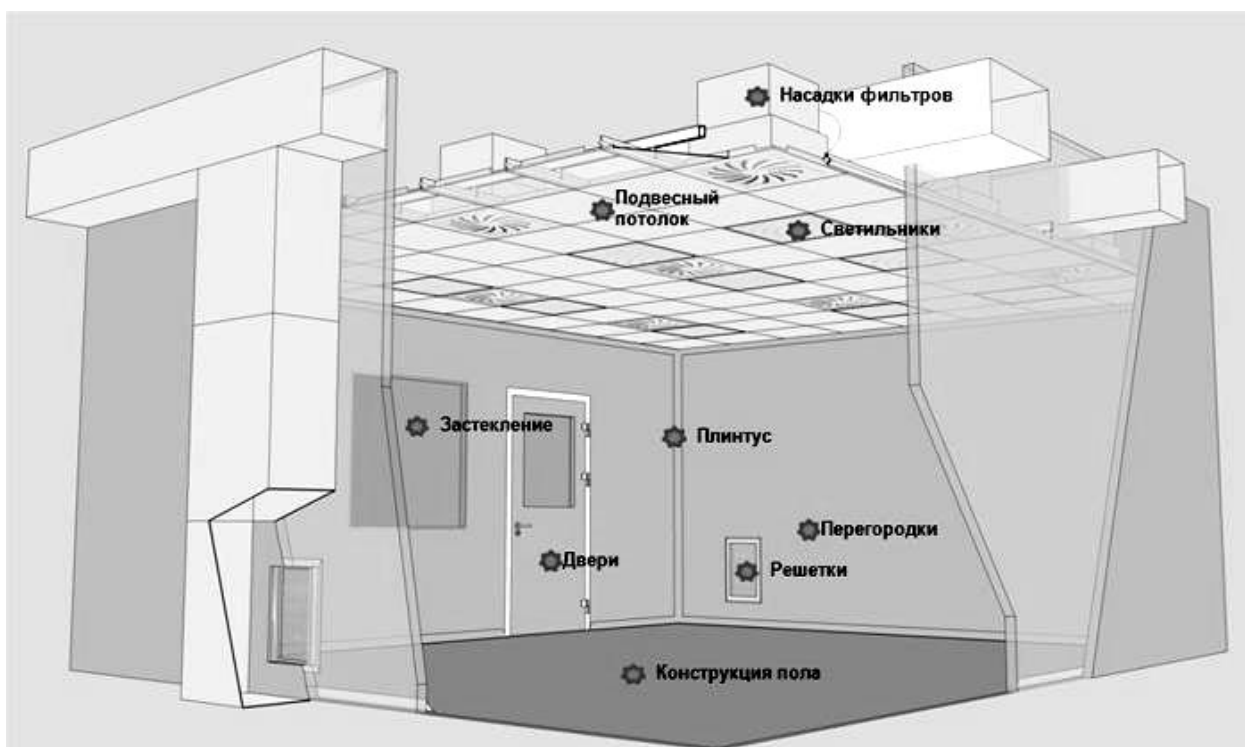


Рисунок 1 - Структура чистого приміщення

Підлога чистої кімнати, може бути виконана зі спеціального зварного антистатичного непористого лінолеуму, який повинен бути стійким до зносу і легко піддаватися санітарним маніпуляціям. Також підлоги чистого приміщення можуть бути наливними без зварних швів, що дозволяє проводити ефективну очистку і дезінфекцію, яка необхідна для підготовки чистого приміщення до виробництва лікарських засобів (критично важливо для ліків, які виробляються в асептичних умовах).

3.3 Стан чистого приміщення

Необхідність в чистих приміщеннях і чистих зонах пояснюється тим, що розташування виробничої ділянки в умовах міського середовища або

промислової зони неминуче приведуть до забруднення лікарських засобів сукупністю контамінантів з навколишнього середовища, якщо не виконувати фільтрацію повітря з використанням високоефективних фільтрів (HEPA).

Працюючий персонал, технологічне обладнання і будівельні конструкції генерують забруднення. У чистому приміщенні приблизно 70-80% мікрозабруднень припадають на людину, 15-20% - на обладнання, 5-10% - на навколишнє середовище.

Чистота повітря є критичною умовою у виробництві лікарських засобів, особливо стерильних лікарських засобів, і засобів, вироблених в асептичних умовах, де потрібні чисті приміщення і чисті зони, потрібно забезпечення перепадів тиску, мікробіологічної чистоти повітря, щоб вироблені лікарські засоби не містили патогенних мікроорганізмів.

Для виробництва стерильних лікарських засобів правила GMP (Належна виробнича практика) встановлюють:

- класифікацію чистих зон, включаючи гранично допустимі концентрації частинок в повітрі;
- значення швидкості односпрямованого потоку повітря;
- величини перепадів тиску між чистими приміщеннями з різними класами чистоти;
- вимоги до контролю чистоти (моніторингу) і випробувань чистих приміщень;
- гранично допустимі концентрації мікроорганізмів для різних зон;
- вимоги до персоналу, приміщень, інженерних систем.

Вимоги до концентрації частинок в повітрі розрізняють для оснащеного стану і стану експлуатації.

Відповідно до чинної інструкції з Належної виробничої практики:

Оснащений стан чистого приміщення (at-rest) - стан, в якому чисте приміщення, що побудовано та функціонує, оснащено обладнанням, яке повністю встановлено, але технологічний процес не виконується, а матеріали, продукт і персонал відсутній.

Стан експлуатації чистого приміщення (operational) - стан, в якому чисте приміщення, функціонує встановленим чином, з встановленим технологічним обладнанням, з встановленої чисельністю персоналу, що працює відповідно до документації.

Вимірювання рахункової концентрації частинок у повітряному середовищі чистих виробничих приміщень, проводиться оптичними лічильниками аерозольних часток, як в оснащеному стані, так і в стані експлуатації чистих приміщень.

3.4 Класифікацію чистих виробничих зон

Важливою характеристикою чистих виробничих приміщень є клас чистого приміщення.

У таблиці 1 подано класифікацію чистих виробничих зон, згідно з вимогами GMP ЄС.

Таблиця 1 – класифікація чистих виробничих приміщень згідно з вимогами GMP ЄС

Зона	Максимальна допустима кількість часток в 1 м ³ повітря, при розмірі частинок, що дорівнює або більшому			
	В оснащеному стані		В стані експлуатації	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентується	Не регламентується

Зона А - локальна зона для проведення критичних операцій в асептичних умовах, де є високий ризик для якості продукції. Важливим моментом, в таких зонах є односпрямований потік повітря, який забезпечує в незамкненій чистій зоні однорідну швидкість 0,36 -0,54 м/с.

Зона В - зона, що оточує зону А і необхідна для асептичного виробництва;

Зони С і D - чисті зони, що використовуються для менш відповідальних стадій виробництва стерильної продукції.

У 1999 р. був прийнятий міжнародний стандарт ISO 14664-1, що встановив єдину класифікацію чистоти повітря по частинкам для всіх областей застосувань чистих приміщень, що вплинуло на вимоги GMP до класифікації чистих приміщень. В Україні цей стандарт був введений в 2004 році як ДСТУ ГОСТ ISO 14664-1: 2004.

На даний момент в правилах GMP ЄС, а також гармонізованих правилах GMP діючих в Україні до позначень зон А, В, С і D використовується класифікація за стандартом EN ISO 14644-1, що встановлює наступні класи чистоти:

- класу А щодо кількості часток у повітрі розміром $\geq 5,0$ мкм відповідає клас 4,8 ISO, по частинкам з розмірами $\geq 0,5$ мкм - клас 5 ISO;
- зоні В в оснащеному стані відповідає клас 5 ISO, а в стані експлуатації - клас 7 ISO для обох значень порогових частинок;
- зона С відповідає класу чистоти 7 ISO і 8 ISO.
- зона D в оснащеному стані відповідає класу чистоти 8 ISO, а для стану експлуатації вимоги до чистоти повітря по частинкам не регламентуються.

Також наступним критичним фактором, який впливає на чистоту приміщення для виробництва лікарських засобів, є перепад тиску. Він виступає свого роду бар'єром від різних забруднень і від проникнення їх з одного приміщення в інше. Існують, принаймні, три способи захисту від забруднень:

- захист процесу від навколишнього середовища;
- захист навколишнього середовища від процесу;
- одночасний захист процесу і навколишнього середовища один від одного.

Ці способи, можуть бути реалізовані за рахунок, наприклад перепадів тиску між приміщеннями. Перепади тиску між сусідніми приміщеннями різних класів чистоти повинні бути 10-15 Па.

Якщо використовуються ізолятори, то перепад тиску в ізоляторі, повинен бути вищим в порівнянні зі звичайними чистими приміщеннями. При захисті навколишнього середовища від процесу, де ведеться робота з шкідливими речовинами, тиск повинен бути нижче, ніж в сусідніх приміщеннях. У разі необхідності захисту процесу і навколишнього середовища один від одного, потрібно передбачити чергування приміщень зі зниженими та підвищеними тисками повітря. Для підтвердження того, що чисті приміщення відповідають заданим вимогам також слід проводити **атестацію (кваліфікацію) чистих приміщень** та поточний моніторинг.

3.5 Класифікація фільтрів

Фільтри, що застосовуються в системах вентиляції фармацевтичних виробництв, класифікують за призначенням і ефективністю на:

фільтри загального призначення - фільтри грубої очистки і фільтри тонкого очищення;

фільтри, що забезпечують спеціальні вимоги до чистоти повітря, в тому числі для чистих приміщень, - фільтри високої ефективності і фільтри надвисокої ефективності.

Позначення класів фільтрів вказані в таблиці 2.

Таблиця 2 – Позначення класів фільтрів

Група фільтрів	Клас фільтру
Фільтри грубого очищення	G1, G2, G3, G4
Фільтри тонкого очищення	F5, F6, F7, F8, F9
Фільтри високої ефективності	H10, H11, H12, H13, H14
Фільтри надвисокої ефективності	U15, U16, U17

Таблиця 2 - Продовження

Примітки
1 Фільтри загального призначення застосовують в будь-яких системах вентиляції і кондиціонування повітря;
2 Фільтри високої і надвисокої ефективності забезпечують виконання спеціальних вимог до чистоти повітря, в тому числі в чистих приміщеннях.

Класифікація фільтрів загального призначення приведена в таблиці 3.

Таблиця 3 - Класифікація фільтрів загального призначення

Група фільтрів	Клас фільтру	Середня ефективність, %	
		E_c	E_a
Фільтри грубого очищення	G1	$E_c < 65$	-
	G2	$65 \leq E_c < 80$	-
	G3	$80 \leq E_c < 90$	-
	G4	$90 \leq E_c$	-
Фільтри тонкого очищення	F5	-	$40 \leq E_a < 60$
	F6	-	$60 \leq E_a < 80$
	F7	-	$80 \leq E_a < 90$
	F8	-	$90 \leq E_c < 95$
	F9	-	$95 \leq E_a$
Позначення:			
E_c - ефективність, що визначається за синтетичним пилом ваговим методом (по різниці масової концентрації частинок до і після фільтру);			
E_a - ефективність, що визначається за атмосферним пилом.			

Допускається застосування інших методів визначення ефективності фільтрів, що дають результати, адекватні таблиці 3.

Класифікація фільтрів, що забезпечують спеціальні вимоги до чистоти повітря, в тому числі чистих приміщень, приведена в таблиці 4.

Таблиця 4 - Класифікація фільтрів, що забезпечують спеціальні вимоги до чистоти повітря

Група фільтрів	Клас фільтру	Інтегральне значення		Локальне значення	
		Ефективність, %	Коефіцієнт проскакування, %	Ефективність, %	Коефіцієнт проскакування, %
Фільтри високої ефективності	H10	85	15	-	-
	H11	95	5	-	-
	H12	99,5	0,5	97,5	2,5
	H13	99,95	0,05	99,75	0,25
	H14	99,995	0,005	99,975	0,025
Фільтри надвисокої ефективності	U15	99,9995	0,0005	99,9975	0,0025
	U16	99,99995	0,00005	99,99975	0,00025
	U17	99,999995	0,000005	99,9999	0,0001

Ефективність або коефіцієнт проскакування фільтрів визначаються по лічильній концентрації найбільш проникаючих частинок до і після фільтру. Значення ефективності фільтру, отримане іншими методами, крім методу оцінки за розміром найбільш проникаючих частинок, не може служити для цілей класифікації фільтрів за даним стандартом. Інтегральні значення ефективності та коефіцієнта проскакування характеризуються усередненими значеннями відповідних показників по всій робочій поверхні фільтру. Локальне значення характеризується значенням показника в даній точці фільтру.

3.6 Основні вимоги до фільтрів

Загальні вимоги

Конструкція фільтрів повинна забезпечувати зручність при монтажі, а також можливість демонтажу фільтрів при їх заміні.

Конструкція фільтрів повинна забезпечувати їх надійну герметизацію в установочних рамах вентиляційних систем і виключати можливість протікання повітря між корпусом фільтру і установочними рамами.

Матеріали

Фільтри, а також елементи конструкції кріплення фільтрів повинні бути виготовлені з матеріалів, здатних протистояти звичайним атмосферним умовам щодо температури, вологості, корозійної стійкості.

Конструкція фільтра повинна витримувати механічні навантаження та інші види навантажень, які можуть впливати на фільтр в процесі його експлуатації.

Усі матеріали, в тому числі і фільтруючий матеріал, при проходженні через них повітряного потоку не повинні виділяти пилу, волокон або будь-яких інших речовин, що мають шкідливий вплив на людину або технологічні процеси і обладнання, що знаходяться в приміщенні, в яке подається повітря.

Аеродинамічний опір

Початковий аеродинамічний опір фільтра визначають при номінальній продуктивності фільтрів. Додатково слід визначати аеродинамічну характеристику фільтра, що представляє собою графік залежності аеродинамічного опору незабрудненого фільтра від його продуктивності при значеннях, рівних 50; 75; 100 і 125% номінальної продуктивності. Початковий аеродинамічний опір фільтру вказують у технічній документації.

Кінцевий аеродинамічний опір фільтру визначає виробник. Рекомендуються наступні значення кінцевого аеродинамічного опору:

250 Па - для фільтрів грубої очистки;

450 Па - для фільтрів тонкого очищення;

600 Па - для фільтрів високої і надвисокої ефективності.

Ефективність фільтрів

Визначення ефективності фільтрів слід проводити при номінальній продуктивності.

Методи випробувань фільтрів

Випробування фільтрів проводять за допомогою методів, що дозволяють адекватно оцінити їх ефективність та інші характеристики. Фільтри повинні проходити випробування при номінальній продуктивності, яка встановлюється виробником фільтрів. Перед установкою фільтрів високої і надвисокої ефективності на місці експлуатації повинна перевірятися їх цілісність. У разі необхідності за згодою між замовником і постачальником може передбачатися вимога до стерилізації фільтрів.

Маркування

Маркування фільтру повинно бути нанесено на зовнішню сторону корпусу фільтра і пакувальну коробку.

Маркування фільтрів загального призначення повинно містити:

- найменування фільтра, його тип або умовне позначення;
- найменування та адресу підприємства-виготовлювача (товарний знак), найменування країни;
- серійний номер фільтру.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. ДСТУ ISO 14644 – 4:2012 (ISO 14644 – 4:2001, IDT). Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 4. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію – [Чинний від 2013-07-01]. – К.: Мінекономрозвитку України, 2013. – 46 с. – (Національний стандарт України).
2. Належні практики у фармації / Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г., Білоус С.Б., Сметаніна К.І. – Вінниця: Нова Книга, 2013 – 368с.
3. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
4. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с
5. Whyte W (ed.) : Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation. Wiley, Chichester, 2001, 304 pp
6. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». - Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2013. – 319 с.
7. ДСТУ ISO 14644 – 1:2009 (ISO 14644 –1:1999, IDT). Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря – [Чинний від 2012-01-01]. – К.: Держспоживстандарт України, 2010.– 23с. – (Національний стандарт України).
8. ISO 14644-2:2000 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 2: Вимоги до контролю та моніторингу для підтвердження постійної відповідності вимогам стандарту ISO 14644-1".
9. ISO 14644-3:2005 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 3: Методи тестування".
10. ISO 14644-5:2004 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 5: Операції".

11. ISO 14644-7:2004 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 7: Розділові пристрої (навіси, рукавичкові камери, роз'єднувачі і мініоточення)".
12. ISO 14644-8 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 8: Класифікація чистоти повітря по концентрації (ACC)".
13. ISO 14644-9:2012 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 9: Класифікація повітряних молекулярних домішок";
14. ISO 14644-10 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 10: Класифікація чистоти поверхонь на основі концентрації хімічних речовин".
15. ISO 14698-1:2003 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Контроль рівня біологічного забруднення. Частина 1: Загальні принципи і методи".
16. ISO 14698-2:2003 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Контроль рівня біологічного забруднення. Частина 2: Оцінка та інтерпретація даних щодо біологічної забруднення".
17. ISO 14698-2:2003/Cor.1 : 2004 "Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Контроль рівня біологічного забруднення. Частина 2: Оцінка та інтерпретація даних по біологічному забрудненню. Технічна поправка 1".

КОРИСНІ ПОСИЛАННЯ НА ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСИ З СПЕЦКУРСУ

1. Чисті приміщення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.cleanroom.com.ua/en/index_en.htm
2. What is a Cleanroom? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.mecart-cleanrooms.com/learning-center/what-is-a-cleanroom/>
3. Cleanroom Lighting and Containment Lighting. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://kenall.com/Home/Applications/Cleanroom-and-Containment>
4. Cleanroom design and contamination control [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://staff-old.najah.edu/sites/default/files/Lec30.pdf>
5. Cleanroom and Controlled Environment Attire [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://blog.ansi.org/cleanroom-and-controlled-environment/>
6. Cleanroom Classification [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://web.archive.org/web/20080214104020/http://www.ee.byu.edu/cleanroom/particlecount.phtml>
7. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/53394.html>