

СЖАТЫЙ ВОЗДУХ – ВАЖНЫЙ ОБЪЕКТ СПЕЦИФИКАЦИИ ЧИСТОГО ПОМЕЩЕНИЯ, О КОТОРОМ ЗАБЫВАЮТ.

Как стандарты для чистых помещений в применении к сжатому воздуху позволяют обеспечить понимание и надежность

Дженни Палковиц,
Чад Лэрраби
Научное редактирование
Михаила Шахова

Статья опубликована на сайте www.pharmamanufacturing.com

Для обеспечения качества и безопасности продукции фармацевтические компании должны применять стандарты качества и планы мониторинга для производственных процессов. Однако при оценке рисков часто пропускают системы сжатого воздуха, которые могут являться критической составляющей производственного процесса или среды чистого помещения. Это, в частности, связано с отсутствием нормативных документов, которые могли бы объяснить производителю как именно осуществлять мониторинг таких систем. Один из путей внести ясность в эту ситуацию – использовать стандарты для чистых помещений для систем сжатого воздуха.

Рекомендации по контролю качества сжатого воздуха

В руководящих указаниях по надлежащей практике (*Good Practice Guide* – GPG) Международного общества инженеров фармацевтической промышленности (*The International Society for Pharmaceutical Engineers* – ISPE) говорится, что «в тех случаях, когда газ попадает в классифицируемую зону, требуется как минимум его соответствие классификационным пределам, установленным для этой зоны» (2016). Кроме того, Руководящие указания FDA США (US FDA) для отрасли: стерильные лекарственные препараты, произведенные по асептической технологии, – текущие правила GMP рекомендуют:

«сжатый газ должен иметь надлежащую чистоту... и его качество по микробиологическим параметрам и частицам после фильтрации должно быть равным, или лучше, чем качество воздуха среды, в которую этот газ поступает».

Используя руководства US FDA и ISPE GPG, производители могут правильно оценить качество используемых технологических газов, включая азот, кислород, аргон, углекислый газ и сжатый воздух. Чад Лэрраби, директор отдела продаж компании Ingersoll Rand и председатель комиссии, занимавшейся разработкой секции GPG, посвященной технологическим газам, объясняет, что сжатый воздух, используемый в чистых помещениях, должен соответствовать требованиям чистоты, установленным для данного помещения (2019). Это совпадает с рекомендациями US FDA. Внедрив план мониторинга, фармацевтические компании могут обеспечить поддержание соответствия качества сжатого воздуха на нужном уровне.

Международная организация по стандартизации (*The International Organization for Standardization* – ISO) опубликовала стандарт, посвященный сжатому воздуху, состоящий из 9 частей. Этот стандарт (ISO 8573:2010) обычно используется для сжатого воздуха. Несмотря на это, фармацевтические компании часто предпочитают использовать требования, предъявляемые к чистым помещениям, вместо этого стандар-

Таблица 1

Классификация чистых помещений по аэрозольным частицам

Класс по ISO 14644	> 0,1 мкм, частиц/м³	> 0,2 мкм, частиц/м³	> 0,3 мкм, частиц/м³	> 0,5 мкм, частиц/м³	> 1 мкм, частиц/м³	> 5 мкм, частиц/м³	Класс по ISO 8573-1	0,1 < d ≤ 0,5 мкм	0,5 < d ≤ 1,0 мкм	1,0 < d ≤ 5,0 мкм
6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293	1	≤20,000	≤400	≤10
7	–	–	–	352,000	83,200	2,930	2	≤400,000	≤8,000	≤100
8	–	–	–	3,520,000	832,000	29,300	3	–	≤90,000	≤1,000
9	–	–	–	35,200,000	8,320,000	293,000	4	–	–	≤10,000

та. Полезно провести сравнение спецификаций ISO 8573-1 и классификации чистых помещений, чтобы облегчить взаимодействие производителей и других поставщиков. В таблице 1 показано, как соотносятся стандарты ISO 14644-1 и ISO 8573-1, и могут использоваться для предотвращения недоразумений.

Основные применения сжатого воздуха и промышленных газов

В руководящих указаниях ISPE GPG утверждается, что логическим методом определения требований к сжатому воздуху/газу на предприятии является рассмотрение его роли в производственном процессе. Технологические газы и сжатый воздух имеют целый набор применений (в зависимости от того, какой продукт производится). На одних предприятиях сжатый воздух вступает в прямой контакт с продукцией и используется для её очистки, аэрации или перемещения, в то время как на других технологические газы используются для жидкостных насосов, которые обеспечивают движение продукции через стадии производства и розлива. Азот или сжатый воздух могут применяться для упаковки или создания инертной атмосферы, в зависимости от требуемого результата. Технологические газы также могут использоваться для обдува или нанесения покрытий, или в качестве составляющей самого продукта. Риски и необходимые для системы планы мониторинга определяются количеством и видом контактов продукции со сжатым воздухом или технологическими газами.

Загрязнения и риски

Руководство ISPE GPG рекомендует анализ, основанный на оценке рисков, рассматривающий что может пойти не так, что вероятно пойдет

не так, и показывает потенциальные последствия таких ситуаций (ISPE GPG, 2011). Для производителей важно учесть риски, специфические для конкретного предприятия. Сжатый воздух, попадающий в контролируемую среду, также должен контролироваться и подвергаться мониторингу, так как он может оказывать влияние на чистое помещение и продукцию. Контроль загрязнений означает полный контроль производственной среды (McFadden, 2007).

Согласно ISO 8573-1 и ISPE основными загрязнителями в технологических газах и сжатом воздухе являются нежизнеспособные частицы, вода, масло и микроорганизмы (жизнеспособные частицы). Каждое из перечисленных загрязнений представляет собой риск для системы и требует регулярных проверок.

Спецификации, используемые для чистых помещений, устанавливают пределы количества частиц в воздушной среде. В большинстве случаев подача сжатого воздуха осуществляется извне чистого помещения, и поэтому контроль и мониторинг не проводится. Компрессорные системы забирают нефилтрованный воздух из внешней среды, поэтому указанные выше загрязнения могут попадать в выходящий сжатый воздух, если соответствующая обработка не проводится в точках использования. Один кубический метр необработанного сжатого воздуха может содержать до 200 миллионов частиц и другие примеси (Nexflow, 2018).

Фармацевтические компании, особенно те, которые не используют безмасляные компрессоры, должны проводить мониторинг уровня углеводородных загрязнений. Избыток масляного аэрозоля может накапливаться, и в конечном итоге конденсироваться в жидкое масло. Это может привести к немедленной остановке системы. Углеводороды являются маслянистыми жидкостями

тами и парами, которые могут быть опасны для потребителя и продукции. Их регулярно находят в некоторых чистящих растворах и иногда в системах сжатого воздуха, в качестве смазочных материалов. При употреблении углеводороды могут вызывать разные заболевания. Кроме того, при разогреве системы смазочные материалы могут выделять пары масла. Так как масла имеют низкое давление насыщенных паров, от такого загрязнения очень сложно избавиться. Многие предприятия используют безмасляные компрессоры для того, чтобы предотвратить загрязнение. Однако, хотя компрессор и не вносит масляных загрязнений в воздушный поток, это не исключает возможности попадания масла в систему, так как забираемый из внешней среды воздух может содержать пары углеводородов, например, выхлопные газы. Надлежащая фильтрация и регулярный отбор проб все равно необходимы, так как внешний воздух может содержать такие углеводороды как бензол и толуол, чистящие средства могут вы-

делять углеводороды, и компрессорная система может накапливать промышленные масла.

Попадание воды может негативно сказываться на долговечности системы сжатого воздуха, вызывая коррозию трубопроводов, соединений и оказывая влияния на функционирование системы. Ремонт и замена труб, связанные с воздействием воды, обходятся дорого и занимают много времени. Влага также способствует росту и распространению микроорганизмов. Для решения этой проблемы фармацевтические компании часто применяют осушители, поглощающие влагу из сжатого воздуха, однако в процессе регенерации поглотителя образуются частицы пыли, которые должны поглощаться аэрозольным фильтром, расположенным непосредственно за осушителем (Larrabee, 2019).

Бактерии, дрожжи и плесень представляют риск для конечных потребителей и персонала. Микроорганизмы (при отсутствии питательных веществ) могут производить экзотоксины. Экзо-



ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ МОДУЛЬ ФВМ-1206-ЕСА-В00



Низкий уровень шума 36 дБ*
Малое энергопотребление 60 Вт*

*при скорости потока воздуха в сечении фильтра 0,33 м/с (750 м³/час), измерения шума производились в 1 м от поверхности фильтра

АО „Филтр“

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

www.ftov.ru

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

Таблица 2

Таблица из ISPE GPG 2016

Проверка	Частота/точка обора пробы
Нежизнеспособные частицы	Проверяются каждые три месяца с ротацией точек отбора проб за конечным фильтром центральной системы, и в предварительно заданных точках горизонтальных участков трубопроводов для каждого этажа
Жизнеспособные частицы	Проверяются каждые три месяца с ротацией точек отбора проб для конечного фильтра центральной системы, и в предварительно заданных точках горизонтальных участков трубопроводов для каждого этажа
Точка росы (влаги)	Проводится непрерывный мониторинг с использованием встраиваемых в линию приборов на участке за осушителем сжатого воздуха
Углеводороды (масла)	Ежегодная проверка на участке за коалесцирующим фильтром для определения состава углеводородов в системе сжатого воздуха

токсины (даже в малых количествах) могут вызывать (например, ботулизм) заболевания у потребителей. Некоторые бактерии при распаде могут производить эндотоксины. Эти вещества также крайне опасны для потребителей. Большие объемы продукции были отозваны именно из-за микробиологических загрязнений. Для предотвращения влияния жизнеспособных частиц на продукцию часто применяются стерильные фильтры (Larrabee, 2019).

Независимо от природы, любые загрязнения могут привести к остановке производства, отзыву продукции или замене оборудования и повторной валидации процесса. Потеря дохода и продукции сами по себе могут нанести большой ущерб торговой марки, но еще более серьезные последствия имеет потеря доверия со стороны потребительского рынка. Репутацию торговой марки трудно заработать, но очень легко потерять. Из-за возможных негативных последствий производители должны стремиться к внедрению процедур контроля качества, предотвращению попадания загрязнений и регулярной проверке системы сжатого воздуха.

Контроль и мониторинг технологических газов и сжатого воздуха

Согласно Чаду Лэрраби, предсказуемость и воспроизводимость являются наиболее важными качествами любого плана обеспечения качества для фармацевтического производства. Поэтому критически важно разработать такой план мониторинга, который позволял бы предприятию обнаружить потенциальные проблемы до того, как они повлияют на продукцию (Larrabee, 2019).

Точки и частота отбора проб в значительной степени зависят от оценки рисков, проведенной предприятием. Некоторые производители проводят проверки ежеквартально, т.е. контролировать сезонные изменения, тогда как другие отбирают пробы «до» и «после» проведения технического обслуживания. Это позволяет убедиться, что в процессе обслуживания действия персонала, чистящие средства или системные изменения не привели к загрязнению. Производители могут проводить такие испытания раз в год, однако получаемые при этом данные не подходят для анализа тенденций, они относятся лишь непосредственно ко времени отбора проб.

В качестве рекомендаций по периодичности отбора проб, в зависимости от типа загрязнений, руководство ISPE GPG представляет таблицу 2.

Процесс отбора проб и проверки сжатого воздуха может быть упрощен при работе с аккредитованной лабораторией. В зависимости от требуемого класса чистоты различное оборудование может быть приобретено или арендовано. Важно, чтобы лаборатория удовлетворяла ваши потребностям и позволяла получать результаты согласно требуемой классификации чистых помещений.

Для надежного обеспечения качества сжатого воздуха и газа многие фармацевтические компании предпочитают применять стандарты чистых помещений к своим технологическим газам. Это достигается путем анализа рисков на производстве, анализа роли воздуха или газа в процессе понимания природы основных загрязняющих веществ и рисков, которые они представляют, и реализации плана мониторинга. ■