УТВЕРЖДЕНО
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от _____ № __

РУКОВОДСТВО ПО ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ТРЕБОВАНИЯМ К СИСТЕМАМ ОБОГРЕВА, ВЕНТИЛЯЦИИ И КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ВОЗДУХА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ... 3
1. Введение ... 4
2. Область применения документа ... 4
3. Глоссарий ... 7
4. Защита ... 13
   4.1 Продукция и персонал ... 13
   4.2 Фильтрация воздуха ... 18
   4.3 Однонаправленный поток воздуха ... 23
   4.4 Инфильтрация ... 31
   4.5 Перекрестное загрязнение ... 31
   4.6 Концепция смещения (низкий перепад давления, интенсивный поток воздуха) ... 32
   4.7 Концепция перепада давления (большой перепад давления, слабый поток воздуха) ... 33
   4.8 Концепция физического барьера ... 38
   4.9 Температура и относительная влажность ... 38
5. Пылеулавливание ... 39
6. Охрана окружающей среды ... 40
   6.1 Общие требования ... 40
   6.2 Содержание пыли в вытяжном воздухе ... 40
   6.3 Удаление паров и газов ... 41
7. Проектирование систем и компонентов HVAC ... 42
   7.1 Общие требования ... 42
   7.2 Распределение воздуха ... 44
   7.3 Рециркуляционная система ... 46
   7.4 Системы 100 % подачи свежего воздуха ... 46
   7.5 Дополнительные компоненты системы ... 48
8. Ввод в эксплуатацию, квалификация и техническое обслуживание ... 50
   8.1 Ввод в эксплуатацию ... 50
   8.2 Квалификация ... 51
   8.3 Техническое обслуживание ... 56
9. Помещения ... 56

Источники ... 57

Дополнительные материалы ... 58

Предисловие

Настоящее Руководство по дополнительным требованиям к системам обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха при производстве нестерильных лекарственных форм разработано на основании документации Всемирной организации здравоохранения Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms, отраженными в документе WHO TRS, No. 961, 2011 Annex 5 (Серия технических докладов ВОЗ № 961, 2011 г.).

1. Введение

Отоплние, вентиляция и кондиционирование воздуха (heating, ventilation and air-conditioning, далее - HVAC) играют важную роль в обеспечении производства качественной фармацевтической продукции. Хорошо спроектированная система HVAC также обеспечит комфортные условия для операторов.

В данном руководстве основное внимание уделяется рекомендациям для систем производителей твердых лекарственных форм. Это руководство также распространяется на другие системы или компоненты, которые не относятся к установкам для производства твердых лекарственных форм, но которые могут помочь в обеспечении сравнения требований к установкам для твердых лекарственных форм с требованиями к другим системам.

Конструкция системы HVAC влияет на архитектурные планы в отношении таких пунктов, как положение тамбура-шлюза, дверных проемов и коридора. Архитектурные компоненты оказывают влияние на каскадный перепад давления помещений и контроль перекрестного загрязнения. Предотвращение загрязнения и перекрестного загрязнения является важным аспектом проектирования системы HVAC. Учитывая эти важные аспекты, конструкция системы HVAC должна рассматриваться на предпроектной стадии (концептуальный дизайн) фармацевтического производства (завода).

Температура, относительная влажность и вентиляция должны быть подходящими и не должны отрицательно влиять на качество фармацевтической продукции при ее производстве и хранении или на точное функционирование оборудования.

Целью настоящего документа является предоставление руководства для фармацевтических производителей и инспекторов фармацевтических производственных объектов относительно проектирования, установки, квалификации и технического обслуживания систем HVAC. Настоящее руководство разработано для дополнения руководств, указанных в *Надлежащей практике организации производства фармацевтической продукции (1)* и рассматривается вместе с исходным руководством. Поэтому дополнительные стандарты, рассматриваемые в настоящем руководстве, следует считать вспомогательными по отношению к общим требованиям, изложенным в исходном руководстве.

2. **Область применения документа**

Настоящее руководство в первую очередь касается требований к проектированию и надлежащей производственной практике (GMP) для систем HVAC для объектов производства твердых лекарственных форм. Большинство принципов проектирования систем для объектов, производящих твердые лекарственные формы, также

применяются к другим объектам, таким как производство жидкостей, кремов и мазей. Настоящее руководство не распространяется на требования к производственным площадкам для производства стерильной фармацевтической продукции. Настоящее руководство не распространяется на конкретные требования, касающиеся объектов, работающих с опасными продуктами. Руководство для объектов, работающих с опасными продуктами, описано в отдельном руководстве ВОЗ.

Это руководство используется в качестве основного руководства для применения производителями фармацевтической продукции и GMP инспекторами.

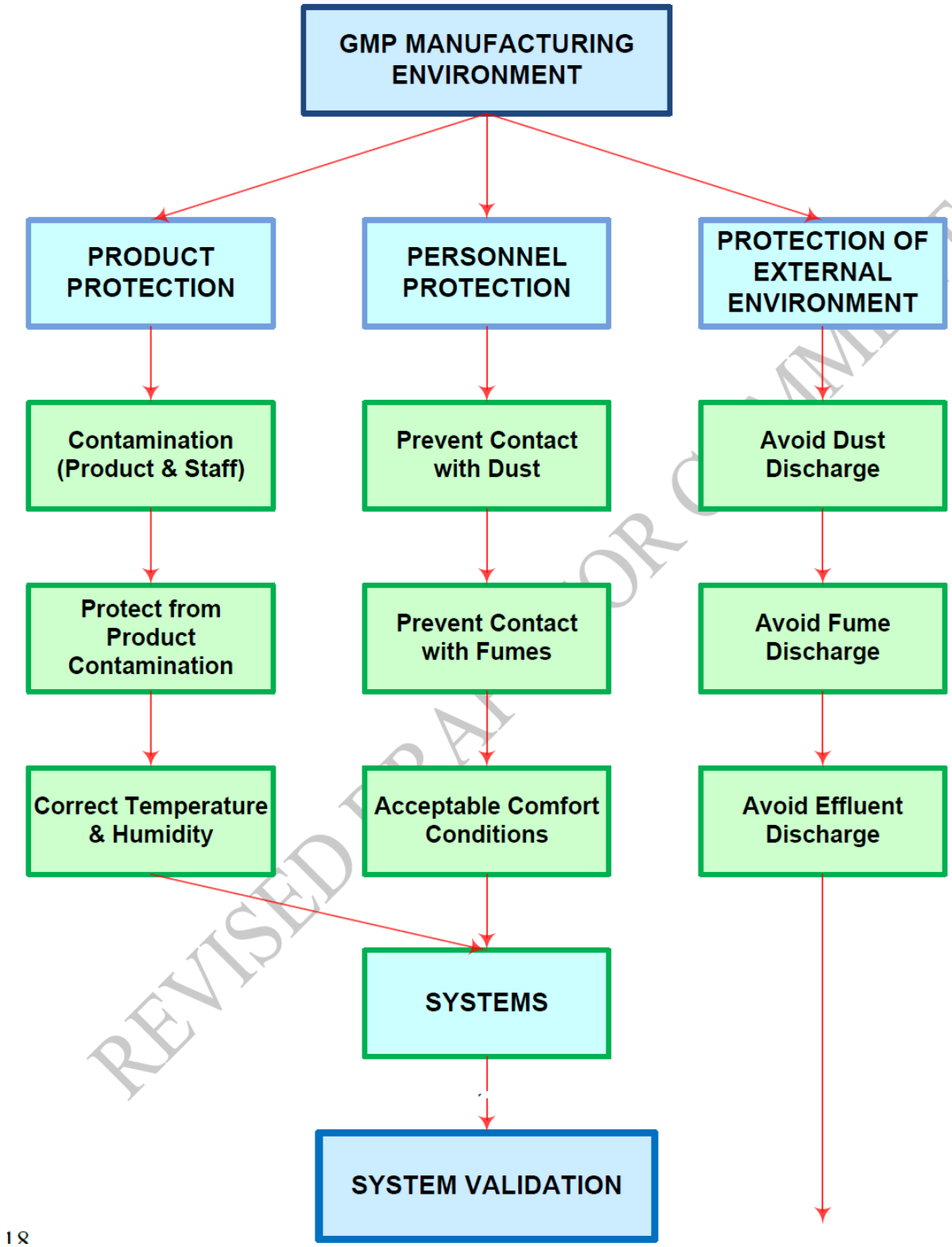
Оно не является нормативным при определении требований и параметров проектирования. Существует множество параметров, влияющих на состояние чистой зоны, поэтому сложно выделить конкретные требования для одного конкретного параметра.

Многие производители фармацевтической продукции имеют свои собственные стандарты проектирования и квалификации, и требования могут варьироваться от одного производителя к другому. Поэтому проектные параметры и пользовательские требования должны быть реалистичными для каждого проекта с целью создания экономически эффективного проектного решения, но при этом они будут соответствовать всем нормативным стандартам и гарантировать высокий уровень качества и безопасности продукции. Три основных аспекта, рассматриваемых в этом руководстве - это роли, которые система HVAC играет в защите продукции, защите персонала и защите окружающей среды (рисунок 1).

Следует принимать во внимание изготавливаемую продукцию при установлении параметров проектирования системы. Объект, производящий несколько различных видов продукции, может иметь более строгие параметры проектирования в отношении контроля перекрестного загрязнения по сравнению с объектом, производящим один вид продукции.

Рисунок 1

В руководстве рассматриваются различные критерии системы в соответствии с последовательностью, указанной на данной схеме



REVISED DRAFT FOR COMMENT

18

3. **Глоссарий**

В настоящем руководстве используются указанные ниже термины и определения. Они могут иметь разное значение в другом контексте.

критерии приемлемости

Поддающиеся количественной оценке условия, при которых результат испытания будет считаться приемлемым.

граница регулирования

Граница регулирования достигается при превышении критериев приемлемости критического параметра. Для результатов за пределами этих границ требуются особые действия и исследования.

кратность воздухообмена (air changes per hour - ACPH)

Объем воздуха, подаваемого в помещение в $м^3$/ч, деленный на объем помещения в $м^3$.

установка подготовки воздуха (air-handling unit)

Установка подготовки воздуха служит для кондиционирования воздуха и обеспечения необходимого движения воздуха внутри объекта.

тамбур-шлюз

Закрытое пространство с двумя или более дверями, которое находится между двумя или более помещениями, например, с различными классами чистоты, с целью контроля воздушного потока между этими помещениями при входе в них. Тамбур-шлюз предназначен и используется для людей и товаров (PAL, тамбур-шлюз для персонала; MAL, тамбур-шлюз для материалов).

предел предупреждения

Предел предупреждения достигается при превышении нормального рабочего диапазона критического параметра, указывая, что могут потребоваться корректирующие меры для предотвращения достижения границы регулирования.

исходное состояние

Состояние, когда установка выполнена со всеми подключенными и функционирующими услугами, но без присутствия производственного оборудования, материалов или персонала.

в состоянии покоя

Состояние, когда установка выполнена с оборудованием, установленным и работающим в соответствии с требованиями, согласованными заказчиком и поставщиком, но без присутствия персонала.

контроль изменения центрального кондиционера (см. установка подготовки воздуха)

Документированная система контроля, с помощью которой квалифицированные представители соответствующих организаций анализируют предложенные или фактические изменения, которые могут повлиять на утвержденное состояние.Ее целью является определение необходимости в действиях, которые обеспечат поддержание утвержденного состояния системы.

чистая зона (чистое помещение)[1]

чистая зона (или помещение или район) с определенным экологическим контролем за загрязнениями в виде частиц и микроорганизмов, сконструированная и используемая таким образом, чтобы уменьшить попадание, образование и удержание загрязняющих веществ в пределах зоны.

замкнутая система

Система, в которой продукт или материал не подвергаются воздействию производственной среды.

ввод в эксплуатацию

Ввод в эксплуатацию – это документированный процесс проверки установки оборудования и систем в соответствии со спецификациями, ввода оборудования в активную эксплуатацию и проверки его надлежащей работы. Ввод в эксплуатацию происходит по завершении строительства объекта, но до его валидации.

локализация

Процесс или устройство, чтобы локализовать продукт, пыль или загрязняющие вещества в одной зоне, предотвращая их переход в другую зону.

загрязнение

1 [1] Примечание: стандарты чистой зоны, такие как ISO 14644-1, содержат подробную информацию о том, как классифицировать чистоту воздуха с помощью концентраций частиц, в то время как стандарты надлежащей практики организации производства обеспечивают классификацию чистоты воздуха с точки зрения состояния (в состоянии покоя или в рабочем состоянии), допустимой микробной концентрации, а также других факторов, таких как требования к переодеванию. Стандарты надлежащей практики организации производства и стандарты чистой зоны должны использоваться в сочетании друг с другом для определения и классификации различных производственных условий.

Нежелательное попадание примесей химического или микробного характера или посторонних веществ в исходный материал или промежуточный продукт во время производства, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортировки.

контролируемая зона

Зона в пределах объекта, в которой определяются, регулируются и контролируются конкретные экологические условия и процедуры объекта для предотвращения деградации или перекрестного загрязнения продукции.

критический параметр или компонент

Параметр обработки (такой как температура или относительная влажность), влияющий на качество продукции, или компонент, который может напрямую повлиять на качество продукции.

критическая характеристика качества (critical quality attribute - CQA)

Физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или характеристика, которая должна находиться в соответствующих пределах, диапазоне или зоне распределения для обеспечения желаемого качества продукции.

перекрестное загрязнение

Загрязнение исходного материала, промежуточного продукта или готового продукта другим исходным материалом или продуктом в процессе производства.

проектное условие

Проектное условие относится к указанному диапазону или точности регулируемой переменной, используемой проектировщиком в качестве основы для определения требований к характеристикам проектируемой системы.

квалификация проекта (design qualification - DQ)

Квалификация проекта – задокументированная проверка документов РТНанирования и технических спецификаций на соответствие проекта требованиям к процессам, производству, надлежащей практике организации производства и нормативным требованиям.

система прямого воздействия

Система, которая, как ожидается, окажет прямое воздействие на качество продукции. Эти системы проектируются и вводятся в эксплуатацию в соответствии с надлежащей инженерной практикой (GEP) и, кроме того, регулируются квалификационной практикой.

эксфильтрация

Эксфильтрация – это выход воздуха из контролируемой зоны во внешнюю.

объект

Созданная среда, в которой установка чистой зоны и связанные с ней контролируемые среды эксплуатируются вместе со своей вспомогательной инфраструктурой.

надлежащая инженерная практика (GEP)

Установленные инженерные методы и стандарты, которые применяются на протяжении всего жизненного цикла проекта, чтобы обеспечивать приемлемые и экономичные решения.

опасное вещество или продукт

Продукт или вещество, которые могут представлять существенную опасность для здоровья или для окружающей среды

система косвенного воздействия

Это система, которая, как ожидается, не будет оказывать прямого воздействия на качество продукции, но будет поддерживать систему прямого воздействия. Эти системы разрабатываются и вводятся в эксплуатацию только в соответствии с GEP.

инфильтрация

Инфильтрация – это попадание воздуха из внешней зоны в контролируемую зону.

Квалификация монтажа (installation qualification - IQ)

Квалификация монтажа – это задокументированная проверка того, что помещения, система HVAC, вспомогательные инженерные сети и оборудование были построены и установлены в соответствии с утвержденными проектными спецификациями.

система, не оказывающая воздействия

Это система, которая не оказывает воздействия, прямого или косвенного, на качество продукции. Эти системы разрабатываются и вводятся в эксплуатацию только в соответствии с GEP.

некритический параметр или компонент

Технологический параметр или компонент в системе, в которой работа, контакт,

управление данными, сигнализация или сбой будут иметь косвенное влияние или не повлияют на качество продукции.

нормальный рабочий диапазон

Диапазон, который производитель выбирает в качестве допустимых значений параметра во время нормальной эксплуатации. Этот диапазон должен находиться в пределах рабочего диапазона.

эксплуатационные пределы

Минимальные и/или максимальные значения, обеспечивающие соблюдение требований к продукции и безопасности.

рабочий диапазон

Рабочий диапазон – это диапазон утвержденных критических параметров, в пределах которых может быть изготовлена приемлемая продукция.

рабочее состояние

Это состояние относится к проведению испытаний классификации помещений с нормальным производственным процессом с использованием оборудования и обычным персоналом, присутствующим в помещении.

квалификация функционирования (operational qualification - OQ)

Квалификация функционирования – это документальное доказательство того, что оборудование работает в соответствии со своими проектными спецификациями, в нормальном рабочем диапазоне и действует по назначению во всех ожидаемых рабочих диапазонах.

пероральная твердая лекарственная форма (oral solid dosage - OSD)

Обычно относится к установке OSD, производящей такие лекарственные средства, как таблетки, капсулы и порошки, предназначенные для перорального применения.

Проходной люк (pass-through-hatch - PTH) или передаточный шлюз (pass box - PB)

Шкаф с двумя или более дверями для прохода оборудования или продукта с поддержкой каскадного перепада давления и разделения между двумя контролируемыми зонами. Пассивный PTH не имеет подачи воздуха или вытяжки. Динамический PTH оснащен подачей воздуха в камеру.

квалификация эксплуатации (performance qualification - PQ)

Квалификация эксплуатации представляет собой задокументированную проверку

того, что процесс и/или весь процесс, связанный с системой, работает по назначению во всех ожидаемых рабочих диапазонах.

точечная вытяжка

Удаление воздуха для удаления пыли с точкой вытяжки, расположенной как можно ближе к источнику пыли.

каскадный перепад давления

Процесс, при котором воздух идет из одной зоны, в которой поддерживается более высокое давление, в другую зону, в которой поддерживается более низкое давление.

квалификация

Квалификация – это планирование, проведение и регистрация испытаний оборудования и системы, которая является частью утвержденного процесса, чтобы продемонстрировать, что она будет работать по назначению.

критический технологический параметр качества (quality critical process parameter - CPP)

Технологический параметр, который может повлиять на критическую характеристику качества.

относительная влажность

Отношение фактического давления водяного пара воздуха к давлению насыщенного водяного пара воздуха при той же температуре, выраженной в процентах. Проще говоря, это отношение массы влаги в воздухе к массе при 100%-ной насыщенности влаги при данной температуре.

стандартная операционная процедура (СОП, SOP)

Утвержденная письменная процедура, дающая указания для выполнения операций, не обязательно конкретно для данного продукта или материала, а более общего характера (например, эксплуатация оборудования, техническое обслуживание и очистка, валидация, уборка помещений и контроль окружающей среды, отбор проб и проверка). Определенные СОП могут использоваться для дополнения основной документации и документации серийного производства конкретной продукции.

турбулентный поток

Турбулентный поток или неоднонаправленный поток воздуха – это распределение воздуха, который вводится в контролируемое пространство, а затем смешивается с комнатным воздухом посредством всасывания.

однонаправленный поток воздуха (unidirectional airflow - UDAF)

Однонаправленный поток воздуха представляет собой выпрямленный воздушный поток по всей площади поперечного сечения чистой зоны с постоянной скоростью и приблизительно параллельными линиями потока (см. также турбулентный поток).

валидация

Документированный акт, доказывающий, что любая процедура, процесс, оборудование, материал, деятельность или система фактически приводит к ожидаемым результатам.

генеральный план валидации (validation master plan - VMP)

Генеральный план валидации представляет собой документ высокого уровня, который устанавливает общий план валидации для всего проекта и используется проектной группой в качестве руководства для ресурсного и технического планирования (также называемого генеральным планом квалификационных испытаний).

4. **Защита**

4.1 **Продукция и персонал**

4.1.1 Зоны для производства фармацевтических препаратов, в которых фармацевтические исходные материалы и продукты, приборы, первичные упаковочные материалы и оборудование подвергаются воздействию окружающей среды, должны определяться как «чистые зоны», «чистые области», «контролируемые зоны» или «чистые помещения».

4.1.2 Достижение определенного состояния чистой зоны зависит от ряда критериев, которые должны быть рассмотрены на этапах проектирования и квалификации. Для создания эффективной чистой зоны потребуется соответствующий баланс между различными критериями.

4.1.3 Некоторые основные учитываемые критерии, которые влияют на чистоту помещений, должны включать следующее:

- отделка и конструкция зданий
- фильтрация воздуха
- скорость воздухообмена или продувки
- давление помещения
- расположение воздухоприемников и направленного потока воздуха
- температура
- относительная влажность

- поток материалов
- схема движения персонала
- порядок переодевания
- движение оборудования
- выполняемый процесс (открытая или замкнутая система)
- состояние атмосферного воздуха
- заполненность
- тип продукта
- стандартные операционные процедуры очистки (СОП).

4.1.4 Фильтрация воздуха и скорость воздухообмена должны быть установлены таким образом, чтобы обеспечить достижение определенного состояния чистой зоны.

4.1.5 Скорость воздухообмена должна определяться производителем и проектировщиком с учетом различных критических параметров с помощью подхода, основанного на оценке риска, с учетом капитальных и эксплуатационных расходов и использования энергии. В первую очередь скорость воздухообмена должна быть установлена на уровень, который обеспечит требуемое состояние чистой зоны.

4.1.6 Скорость воздухообмена обычно определяется с учетом следующего (обычно может изменяться от 6 до 20 воздухообменов в час):

- требуемое состояние зоны: действительно ли требуется конкретное состояние чистоты помещения и соответствует ли состояние помещения условию «в состоянии покоя» или «в рабочем состоянии» (скорость воздухообмена должна выбираться по потребности, а не по распорядку)
- характеристики продукции (например, запахи, гигроскопичность и т.д.)
- качество и фильтрация подаваемого воздуха
- твердые частицы, создаваемые в ходе производственного процесса
- твердые частицы, создаваемые операторами
- конфигурация помещения и мест подачи и вытяжки воздуха
- достаточный объем воздуха для достижения эффекта локализации и для очистки зоны
- достаточный объем воздуха, чтобы справиться с тепловой нагрузкой помещения
- достаточный объем воздуха для уравнивания скорости вытяжки
- достаточный объем воздуха для поддержания необходимого давления помещения.

4.1.7 Если указывается классификация чистого помещения, производитель должен указать, достигнут ли этот класс «в сходном состоянии» (рисунок 2), «в состоянии покоя» (рисунок 3) или «в рабочем состоянии» (рисунок 4).

4.1.8 Классификационные испытания помещений «в исходном состоянии» должны проводиться в пустом помещении при отсутствии какого-либо оборудования или персонала.

4.1.9 Классификационные испытания помещений «в состоянии покоя» должны проводиться с работающим оборудованием, если это необходимо, но без каких-либо операторов. Из-за количества пыли, которая обычно образуется на объекте производства твердых лекарственных форм, классификация чистой зоны будет проводиться для условия «в состоянии покоя».

4.1.10Классификационные испытания помещения в «рабочем состоянии» обычно проводятся в ходе обычного производственного процесса с использованием рабочего оборудования и обычного количества персонала, присутствующего в помещении. Как правило, для помещения, которое проверяется на «рабочее состояние», должна быть возможность очистки до классификации чистой зоны «в состоянии покоя» после краткосрочной очистки. Время очистки должно быть определено путем валидации и обычно составляет порядка 20 минут.

4.1.11Материалы и изделия должны быть защищены от загрязнения и перекрестного загрязнения на всех этапах производства (см. также раздел 4.5 для получения информации о контроле перекрестного загрязнения).

Примечание: загрязнение может быть вызвано ненадлежащим помещением (например, плохая конструкция, планирование или отделка), неудовлетворительными процедурами очистки, загрязнителями, вносимым персоналом, несоответствующим производственным процессом и несоответствующей системой HVAC.

Рисунок 2
«В исходном состоянии»

Рисунок 3
«В состоянии покоя»

Рисунок 4

«В рабочем состоянии»

4.1.12Загрязняющие вещества, находящиеся в воздухе должны контролироваться посредством эффективной вентиляции и фильтрации.

4.1.13Внешние загрязняющие вещества должны удаляться путем эффективной фильтрации подаваемого воздуха (пример структуры здания, напоминающей оболочку для улучшения локализации и защиты от внешних загрязнений см. на рисунке 5).

4.1.14Внутренние загрязняющие вещества должны контролироваться растворением и продувкой загрязняющих веществ в помещении или вытесняющим потоком воздуха (примеры способов продувки загрязняющих веществ в воздухе см. на рисунках 6 и 7).

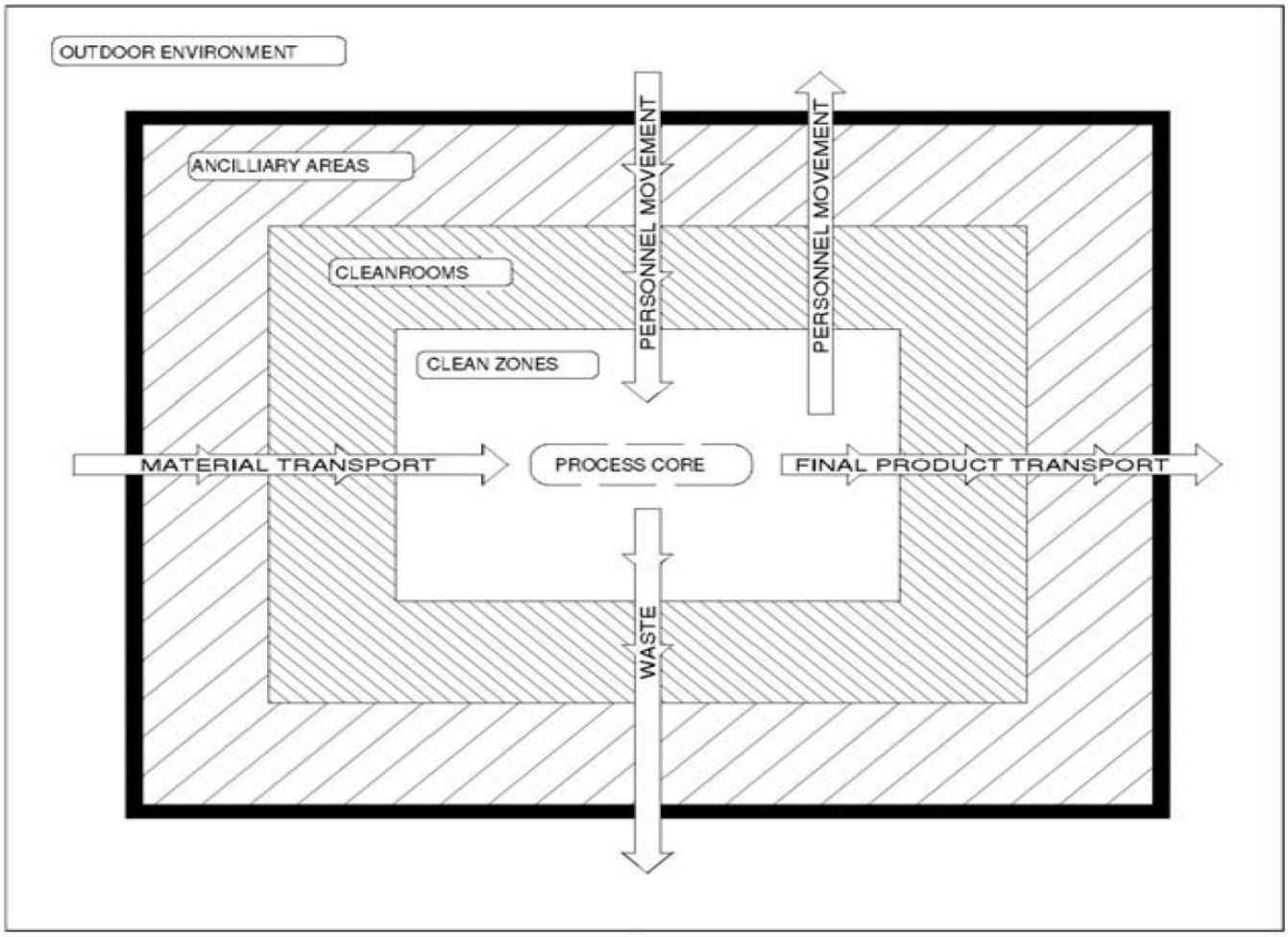
4.1.15Переносимые по воздуху частицы и степень фильтрации следует рассматривать как критические параметры с учетом требуемого уровня защиты продукции.

4.1.16Персонал не должен быть источником загрязнения.

4.1.17Степень защиты и чистота воздуха в различных зонах должны определяться в зависимости от производимой продукции, используемого процесса и подверженности продукции деградации (таблица 1).

Рисунок 5

Концепция контроля путем локализации с помощью конструкции, напоминающей оболочку



4.2 **Фильтрация воздуха**

Примечание: степень фильтрации воздуха играет важную роль в предотвращении загрязнения и контроле перекрестного загрязнения.

4.2.1 Тип фильтров, необходимых для различных применений, зависит от качества окружающего воздуха и рециркуляционного воздуха (если это применимо), а также от скорости воздухообмена. В таблице 2 приведены рекомендуемые уровни фильтрации для различных уровней защиты фармацевтических объектов. Производители должны определить и доказать надлежащее использование фильтров.

4.2.2 Классы фильтров всегда должны быть привязаны к стандартному методу испытаний, поскольку ссылка на фактическую эффективность фильтров может быть очень ошибочной (из-за того, что разные методы испытаний обеспечивают различные значения для одного и того же фильтра). (Ссылки на такие классификации фильтров, как фильтр 85% или фильтр 5 мкм, не являются допустимыми классификациями и не должны использоваться, так как это может привести к установке неправильного фильтра. Следует использовать только классификации EN 779 и EN 1822, как указано в таблице ниже.)

Рисунок 6

Турбулентное растворение загрязненного воздуха

Вытяжка на нижнем уровне помещения идеально подходит для подавления пыли, но не является обязательной. (Вытяжка на нижнем уровне помещения необходима для зон класса A, B и C.)

Рисунок 7

Однонаправленное перемещение загрязненного воздуха

Таблица 1

Примеры уровней защиты (на основе критериев руководства по пероральным твердым лекарственным формам (OSD) Международного общества инженеров фармацевтической промышленности)

Уровень	Состояние	Пример зоны
Уровень 1	Общее	Зона с нормальным содержанием и техническим обслуживанием там, где нет потенциального загрязнения продукта, например, складирование.
Уровень 2	Защищено	Зона, в которой предпринимаются шаги для защиты фармацевтического исходного материала или продукта от прямого или косвенного загрязнения или деградации, например, вторичная упаковка, складирование, помещение для переодевания первого этапа.
Уровень 3	Контролируемое	Зона, в которой определены, контролируются и регулируются конкретные условия окружающей среды для предотвращения загрязнения или деградации фармацевтического исходного материала или продукта, например, где продукт, исходные материалы и компоненты подвергаются воздействию окружающей среды в помещении; а также зоны мойки и складирования оборудования для деталей оборудования, контактирующих с продуктом.

Таблица 2

Уровни защиты и рекомендуемая фильтрация

Уровень защиты	Рекомендуемая фильтрация
Уровень 1	Только первичные фильтры (например, фильтры EN 779 G4)
Уровень 2	Защищенные зоны, работающие при 100% внешнем воздухе: первичные фильтры плюс вторичные фильтры (например, фильтры EN 779 G4 плюс F8 или F9)
Уровень 3	Производственный объект, работающий при рециркулирующем плюс окружающем воздухе, где существует потенциал перекрестного загрязнения: Первичные, плюс вторичные и третичные фильтры (например, фильтры EN 779 G4 плюс F8 плюс EN 1822 H13) (для системы 100 % подачи свежего воздуха без рециркуляции приемлемы фильтры G4 и F8 или F9)

Примечание: классификация фильтров, упомянутая выше, относится к стандартам испытаний EN1822 и EN 779 (EN 779 относится к классам фильтров

G1-F9, а EN 1822 относится к классам фильтров E10-U17). Сравнительную классификацию других стандартов фильтров см. на рисунке 8.

4.2.3 При выборе фильтров производителю следует учитывать другие факторы, такие как очень загрязненные окружающие условия, местные правила и конкретные требования к продукции. Надлежащая предварительная фильтрация продлевает срок работы более дорогих фильтров, используемых впоследствии.

4.2.4 Материалы для компонентов системы HVAC следует выбирать с осторожностью, чтобы они не стали источником загрязнения. Любой компонент, обладающий способностью выделять частицы или создающий микробное загрязнение в воздушном потоке, должен располагаться перед фильтрами тонкой очистки.

Рисунок 8

Сравнение стандартов испытания фильтра

Eurovent 4/5 rating	ASHRAE 52.2	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 Part 1	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 Part 1	EN 779 & EN 1822			ISO 29463
(superseded)	Merv rating	Average arrestance Am (%)	Average dust spot efficiency Em (%)	MPPS integral overall efficiency (%)	EN rating		
				99.999995	U17	EN 1822: 2009	75E
				99.99995	U16		65E
EU 14				99.9995	U15		55E
EU 13	Merv 18			99.995	H14		45E
EU 12	Merv 17			99.95	H13		35E
EU 11				99.5	E12		25E
EU 10				95	E11		15E
EU 9	Merv 16		>95	85	E10		
EU 9	Merv 15		95	MPPS = most penetrating particle size	F9	EN 779: 2012	
EU 8	Merv 14		90		F8		
	Merv 13	>98	85		F7		
EU 7		>98	80				
	Merv 12	>95	75				
EU 6		>95	70		M6		
	Merv 11	>95	65				
		>95	60				
	Merv 10	>95	55				
EU 5	Merv 9	>95	50		M5		
	Merv 8	>95	45				
		>95	40				
	Merv 7	>90	35				
EU 4		>90	30		G4		
	Merv 6	90	25				
EU 3	Merv 5	85	20		G3		
		80	<20				
	Merv 4	75					
EU 2	Merv 3	70			G2		
	Merv 2	65					
EU 1	Merv 1	<65			G1		

REVISED DRAFT FOR CC

4.2.5 Если возможно, вентиляционные клапаны, фильтры и другие приспособления должны проектироваться и размещаться так, чтобы к ним был доступ *с наружной стороны* производственных зон (служебные проемы или служебные коридоры) для целей технического обслуживания.

4.2.6 Направленный поток воздуха в производственных зонах или зонах первичной упаковки должен способствовать предотвращению загрязнения. Потоки воздуха следует планировать в сочетании с местами размещения операторов, чтобы минимизировать загрязнение продукта оператором, а также защитить оператора от вдыхания пыли.

4.2.7 Необходимо спроектировать, установить и разместить компоненты распределения воздуха HVAC для предотвращения распространения загрязняющих веществ, образующихся в помещении.

4.2.8 Приточные диффузоры следует выбирать с учетом, например, требований к помещению и места расположения оборудования и операторов в помещении. Приточные диффузоры с высоким впуском воздуха (например, те, которые обычно используются для кондиционирования воздуха в офисах) не должны, по возможности, использоваться в чистых зонах, где выделяется пыль. Воздушные диффузоры должны быть без всасывания воздуха, вводя воздух с наименьшим всасыванием, чтобы увеличить эффект продувки. В помещениях, где процесс приводит к выделению пыли, следует использовать перфорированные пластины или вихревые воздухораспределители с низким всасыванием и с низким уровнем вытяжки и возврата (для удержания пыли на нижнем уровне помещения) (три типа диффузоров показаны на рисунках 9-11). В случаях с незначительным выделением пыли можно использовать потолочные решетки для рециркуляционного воздуха.

4.2.9 Диффузоры с всасыванием и определенные вихревые воздухораспределители всасывают воздух помещения вертикально в диффузор для смешивания с приточным воздухом. Эти диффузоры обеспечивают хорошее растворение загрязняющих веществ в помещении и могут использоваться в помещениях с низким выделением пыли. Тем не менее, при использовании в помещениях, где образуется избыточная пыль, распределение пыли в помещении может быть опасным для операторов в помещении.

4.3 **Однонаправленный поток воздуха**

4.3.1 Однонаправленный поток воздуха (UDAF) следует использовать в камерах для взвешивания или в камерах для отбора проб, чтобы обеспечить

защиту оператора и продукта; кроме того необходим небольшой поток воздуха из помещения для улучшения возможности локализации. Локализация пыли в камере для взвешивания должна выполняться с помощью испытаний спектра дымового потока или других соответствующих испытаний. UDAF также может использоваться для защиты других пылевых процессов.

4.3.2 Отбор проб материалов, таких как исходные материалы, первичные упаковочные материалы и продукты, должен проводиться в тех же условиях окружающей среды, которые необходимы для дальнейшей обработки продукта.

Рисунок 9

Диффузор с всасыванием

Рисунок 10

Диффузор в форме перфорированной пластины

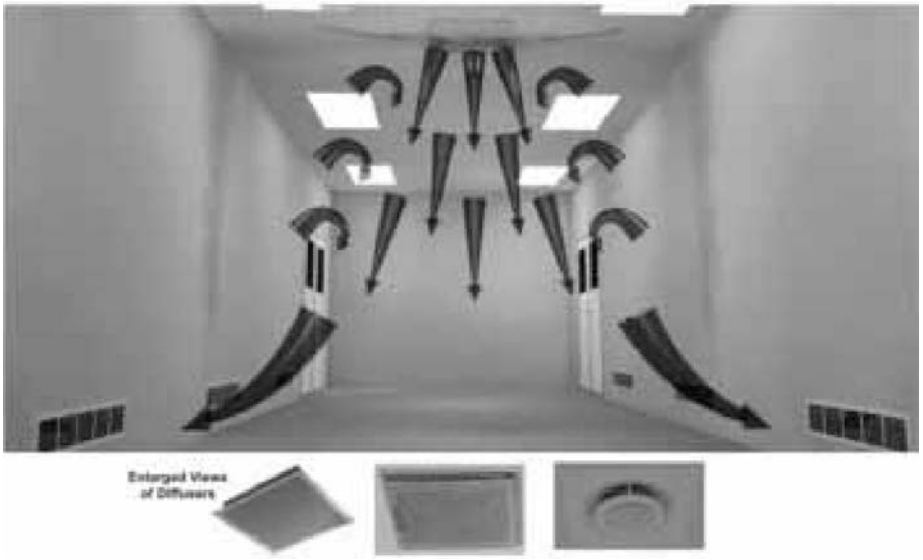
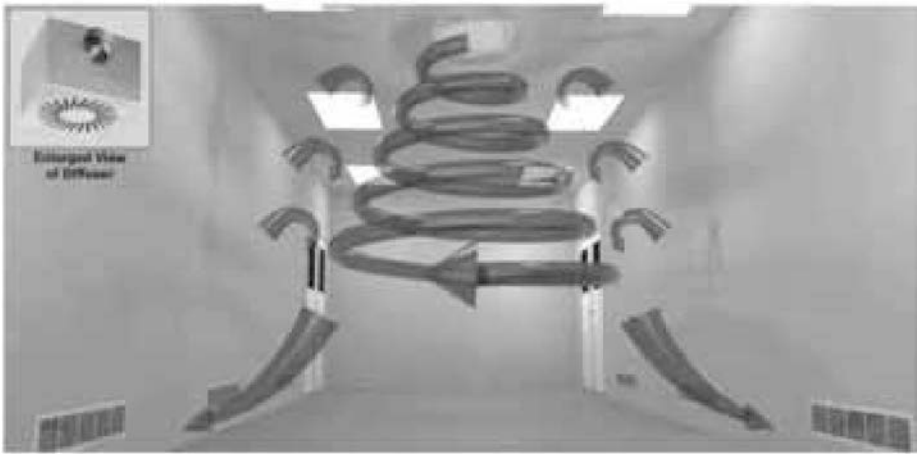


Рисунок 11

Вихревой воздухораспределитель



4.3.3 В случае с камерой для взвешивания целью UDAF является обеспечение локализации пыли и защиты оператора.

Пример: На рисунке 12 пыль, образовавшаяся на станции взвешивания, немедленно удаляется через перфорированный рабочий стол, тем самым защищая оператора от вдыхания пыли, но в то же время, защищая продукт от загрязнения оператором с помощью вертикального однонаправленного потока воздуха.

4.3.4 Скорость однонаправленного потока воздуха должна быть такой, чтобы она не нарушала чувствительность весов в зонах взвешивания. При необходимости скорость можно снизить для предотвращения неточностей во время взвешивания, при условии поддержания достаточного потока воздуха для обеспечения локализации. Обычные однонаправленные системы потока воздуха, в которых требуется условие класса А, имеют скорость направления потока воздуха 0,36-0,54 м/с. Однако в камере для взвешивания или в камере для отбора проб можно использовать более низкую скорость, поскольку условие уровня А не требуется. Зачастую необходимо уменьшить скорость до более низкого уровня, чтобы не влиять на показания весов. Скорость потока воздуха и направленный поток должны обеспечивать локализацию продукта. Для такого типа применения иногда лучше рассматривать установку как камеру защиты потока воздуха (airflow protection booth - APB), а не к UDAF, чтобы избежать путаницы, с требованием класса А.

4.3.5 Необходимо определить положение, в котором оператор стоит относительно источника выделения пыли и потока воздуха, чтобы оператор не находился на пути воздушного потока, что может привести к загрязнению продукта (рисунок 13).

Рисунок 12

Защита оператора на станции взвешивания

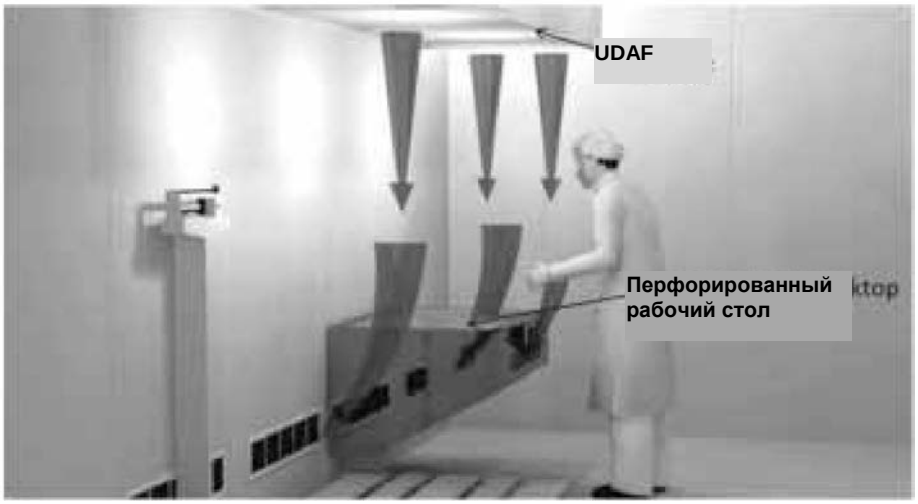


Рисунок 13

Защита оператора с помощью горизонтального потока воздуха

4.3.6 После того, как система спроектирована и квалифицирована с определенным планом для операторов и процессов, ее необходимо

поддерживать в соответствии с СОП.

4.3.7 На пути однонаправленного потока воздуха не должно быть никаких препятствий, которые могут стать причиной воздействия пыли на оператора.

На рисунке 14 показано неправильное использование весов с твердой задней стенкой. Задняя стенка весов не должна блокировать путь рециркуляционного воздуха, так как это приведет к вертикальному подъему воздуха и к возникновению опасной ситуации для оператора.

Рисунок 14

Оператор подвергается вдыханию порошка из-за препятствия

На рисунке 15 показана ситуация, когда открытый контейнер размещается под вертикальным распределителем однонаправленного потока. Необходимо предотвратить попадание потока воздуха, направленного вниз, в контейнер, а затем заставить его снова подняться, иначе пыль поднимется к лицу оператора. В таком случае может потребоваться добавление частичного покрытия над контейнером для ограничения поступления воздуха. Можно также использовать точечную вытяжку, но это может привести к чрезмерной потере продукта.

На рисунке 16 показано, что сплошная рабочая поверхность может иногда привести к отклонению вертикального однонаправленного потока воздуха и, следовательно, к его реверсированию. Возможным решением является наличие зазора 100 мм между задней стенкой стола и стеной, в котором удаляется воздух.

Рисунок 15

Оператор подвергается загрязнению порошком из-за обратного хода потока воздуха в контейнер

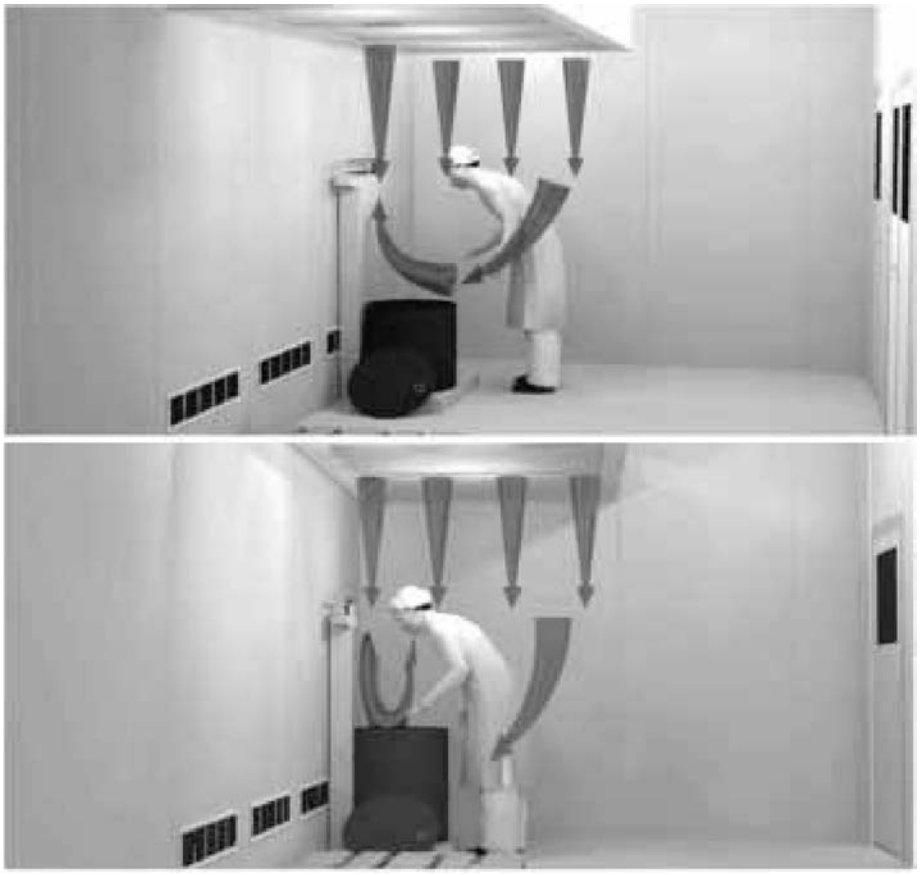


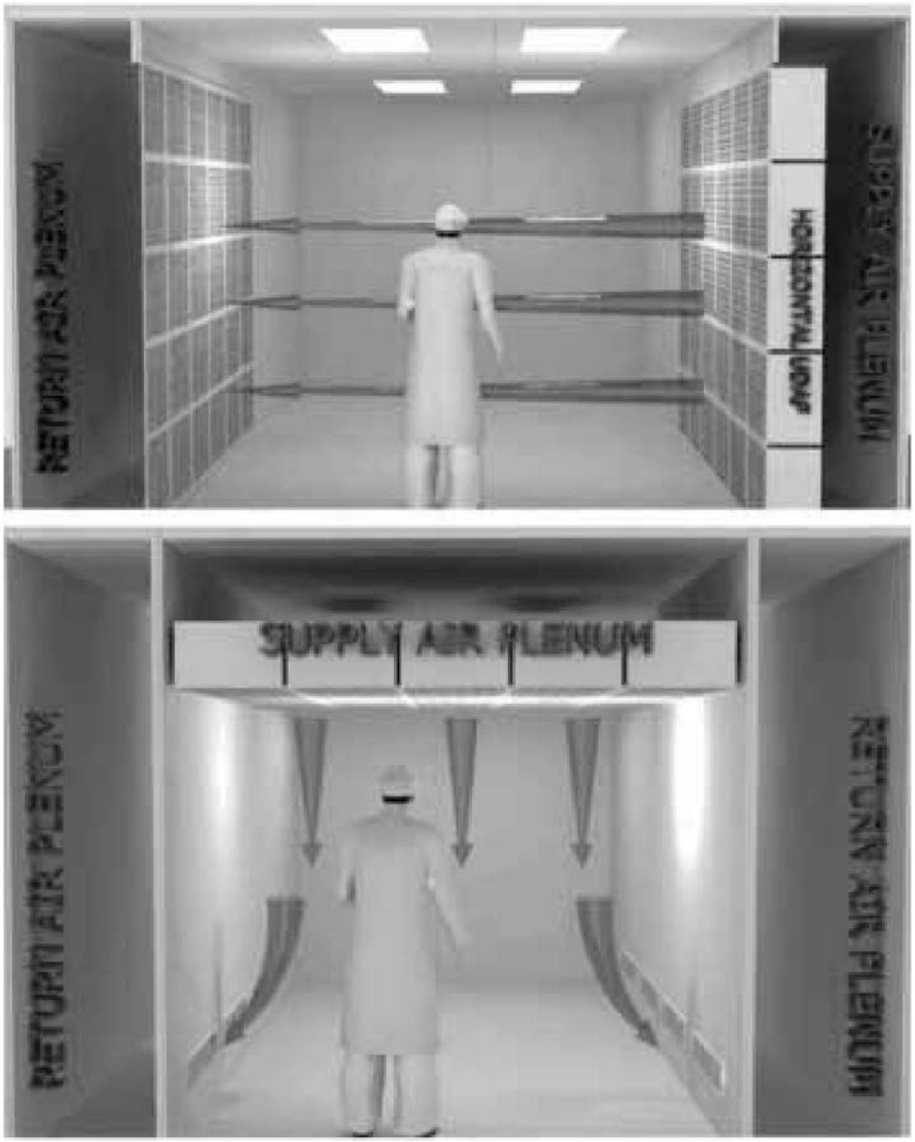
Рисунок 16

Оператор подвергается вдыханию порошка из-за препятствия на рабочем столе

4.3.8 Производитель должен выбрать вертикальный или горизонтальный однонаправленный поток (рисунок 17) и соответствующий спектр воздушного потока, чтобы обеспечить наилучшую защиту для конкретного применения.

Рисунок 17

Схема горизонтального и вертикального однонаправленного потока



4.3.9 Решетки для рециркуляционного воздуха и вытяжные решетки в помещениях или в камерах для взвешивания или отбора проб предпочтительно должны быть перфорированными решетками, которые легко чистить. Фильтры рециркуляционного/ вытяжного воздуха могут устанавливаться либо на доводчике, либо в установке подготовки воздуха. Обслуживание и чистка фильтров и каналов должна быть направлена на обеспечение постоянного потока воздуха.

4.4 Инфильтрация

4.4.1 Попадание неотфильтрованного воздуха в установку производства фармацевтической продукции не должно являться источником загрязнения.

4.4.2 На производственных объектах, как правило, должно поддерживаться положительное давление по сравнению с внешним давлением, чтобы ограничить попадание загрязняющих веществ. В тех случаях, когда на объектах должно поддерживаться отрицательное давление относительно атмосферного давления, должны быть приняты специальные меры предосторожности. Обратитесь к руководству ВОЗ по опасным продуктам для получения дальнейших указаний относительно объектов с отрицательным давлением.

4.4.3 Место объекта с отрицательным давлением необходимо тщательно выбрать с учетом окружающих его зон, при этом особое внимание следует уделить тому, чтобы строительная конструкция была хорошо герметизирована.

4.4.4 Зоны отрицательного давления должны быть, насколько это возможно, окружены прилегающими зонами с подачей чистого воздуха, так чтобы в контролируемую зону проникал только чистый воздух.

4.5 Перекрестное загрязнение

4.5.1 В случаях одновременного производства разных продуктов в разных зонах или отсеках на производственной площадке для множества продуктов OSD следует принять меры по предотвращению попадания пыли из одного отсека в другой.

4.5.2 Правильное направление движения воздуха и система каскадного перепада давления могут помочь предотвратить перекрестное загрязнение. Каскадный перепад давления должен быть таким, чтобы поток воздуха направлялся из чистого коридора в отсеки для локализации пыли.

4.5.3 В коридоре необходимо поддерживать более высокое давление, чем в отсеках, а в отсеках необходимо поддерживать давление, превышающее атмосферное давление.

4.5.4 Локализация обычно выполняется путем применения концепции смещения (низкий перепад давления, интенсивный поток воздуха) или концепции перепада давления (большой перепад давления, слабый поток воздуха) или концепции физического барьера.

4.5.5 Режим каскадного перепада давления и направление потока воздуха должны соответствовать используемому продукту и способу обработки.

4.5.6 Сильнодействующие продукты должны производиться в режиме каскадного перепада давления, который является отрицательным по отношению к атмосферному давлению.

4.5.7 Каскадный перепад давления для каждого объекта следует оценивать индивидуально в соответствии с обрабатываемым продуктом и требуемым уровнем защиты.

4.5.8 В конструкции здания следует уделить особое внимание расчету каскадного перепада давления.

4.5.9 Необходимы потолки и стены, плотно соединяющиеся двери и герметичные светильники, чтобы ограничить вход или выход воздуха.

4.6 Концепция смещения (низкий перепад давления, интенсивный поток воздуха)

Примечание: этот метод локализации не является предпочтительным в связи с затрудненным измерением и контролем скорости потока воздуха в дверных проемах. Эта концепция обычно встречается в производственных процессах с образованием большого количества пыли.

4.6.1 В соответствии с этой концепцией воздух должен подаваться в коридор, проходить через дверной проем и удаляться из задней части отсека. Обычно дверь отсека должна быть закрыта, а воздух должен поступать в отсек через дверную решетку, хотя концепция может применяться к проему без двери.

4.6.2 Скорость должна быть достаточно высокой, чтобы предотвратить турбулентность внутри дверного проема, приводящую к выбросу пыли.

4.6.3 Этот смещенный поток воздуха рассчитывается как произведение площади двери и скорости; в результате обычно получается довольно большое количество воздуха.

Примечание: несмотря на то, что такой метод локализации все еще существует на более старых объектах, он не является предпочтительным методом в связи с затрудненным измерением и контролем скорости потока воздуха в дверных проемах. Кроме того, зачастую невозможно достичь одновременного поддержания правильного давления и правильной скорости воздухообмена в помещении.

4.7 Концепция перепада давления (большой перепад давления, слабый поток воздуха)

Примечание: концепция перепада давления обычно может использоваться в зонах, где образуется мало пыли или где она вообще не образуется. Он может использоваться отдельно или в сочетании с другими методами и концепциями контроля локализации, такими как тамбур-шлюз с двойной дверью.

4.7.1 Большой перепад давления между чистыми и менее чистыми зонами должен создаваться утечкой через зазоры закрытых дверей в отсеке.

4.7.2 Перепад давления должен иметь достаточную величину, чтобы обеспечить локализацию и предотвращение обратного потока, но не должен быть настолько высоким, чтобы создавать проблемы турбулентности.

4.7.3 При рассмотрении перепадов давления в помещении следует принимать во внимание переходные изменения, такие как машинные вытяжные системы.

4.7.4 Для обеспечения локализации между двумя смежными зонами часто используют перепад давления в 15 Па, но также допустимы перепады давлений от 5 до 20 Па. Если расчетный перепад давления слишком низкий, а допуски находятся в противоположных точках, может произойти реверсирование потока. Например, если задан допуск контроля в ± 3 Па, следует оценить последствия эксплуатации помещений с верхним и нижним допусками. Важно выбирать давления и допуски, обеспечивающие маловероятное реверсирование потока.

4.7.5 Перепад давления между смежными помещениями может считаться критическим параметром, в зависимости от результатов анализа риска. Пределы перепада давления между смежными зонами должны быть такими, чтобы не было риска перекрытия в приемлемом рабочем диапазоне, например, от 5 Па до 15 Па в одном помещении и от 15 Па до 30 Па в смежном помещении, которое может привести к сбою каскадного перепада давления, когда первое помещение находится на максимальном пределе давления, а второе помещение находится на минимальном пределе давления.

4.7.6 Низкие перепады давления могут быть приемлемыми, когда для разделения зон используются тамбуры-шлюзы (утечка давления или пузырьки давления).

4.7.7 Влияние допусков давления в помещении показано на рисунке 18.

4.7.8 Используемые приборы контроля и регулирования давления должны быть откалиброваны и квалифицированы. Следует регулярно проверять соответствие спецификациям и записывать результаты. Устройства контроля давления должны быть связаны с системой сигнализации, установленной в соответствии с уровнями, определенными анализом риска.

4.7.9 Ручные системы управления, если они используются, должны быть установлены во время ввода в эксплуатацию с отмеченной уставкой и не должны изменяться, если не изменились другие условия системы.

4.7.10Тамбуры-шлюзы могут быть важными компонентами при настройке и обслуживании систем каскадного перепада давления, а также для ограничения перекрестного загрязнения.

4.7.11Тамбуры-шлюзы с различными режимами каскадного перепада давления включают тамбур-шлюз с каскадным перепадом давления, тамбур-шлюз с утечкой давления и тамбур-шлюз с пузырьками давления (рисунки 19-21):

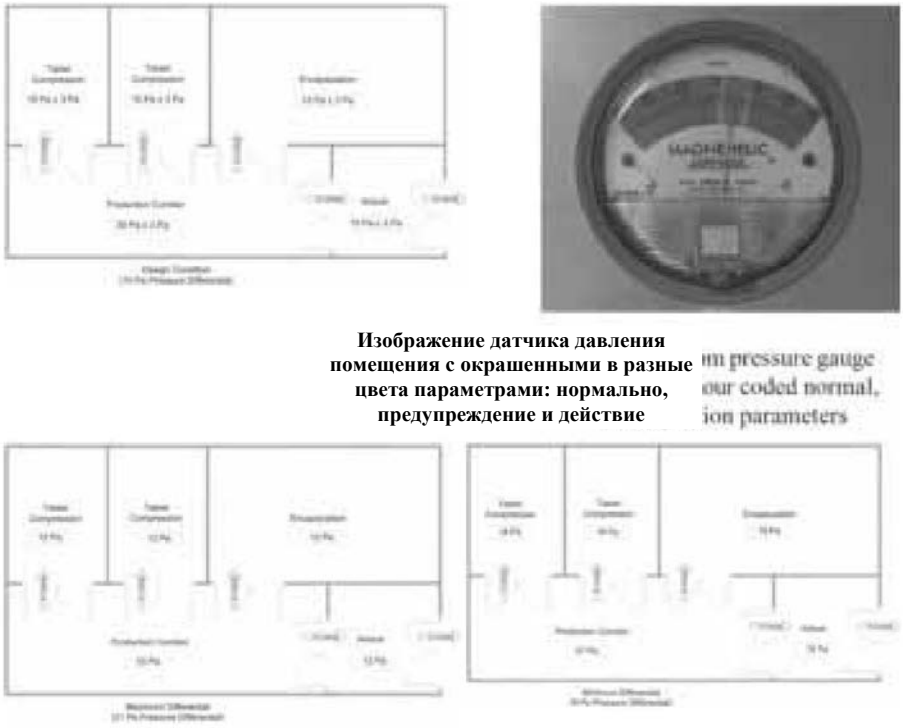
• тамбур-шлюз с каскадным перепадом давления: более высокое давление на одной стороне тамбура-шлюза и более низкое давление на другой;

• тамбур-шлюз с утечкой давления: пониженное давление внутри тамбура-шлюза и повышенное давление с обеих внешних сторон;

• тамбур-шлюз с пузырьками давления: повышенное давление внутри тамбура-шлюза и пониженное давление с обеих внешних сторон.

Рисунок 18

Примеры каскадного перепада давления



Изображение датчика давления помещения с окрашенными в разные цвета параметрами: нормально, предупреждение и действие

Рисунок 19

Пример тамбура-шлюза с каскадным перепадом давления

(В большинстве случаев внутреннее давление тамбура-шлюза не является критичным. Перепад давления между двумя внешними сторонами является важным критерием.)

Тамбур-шлюз материала

Тамбур-шлюз с каскадным перепадом давления

Рисунок 20

Пример тамбура-шлюза с утечкой давления

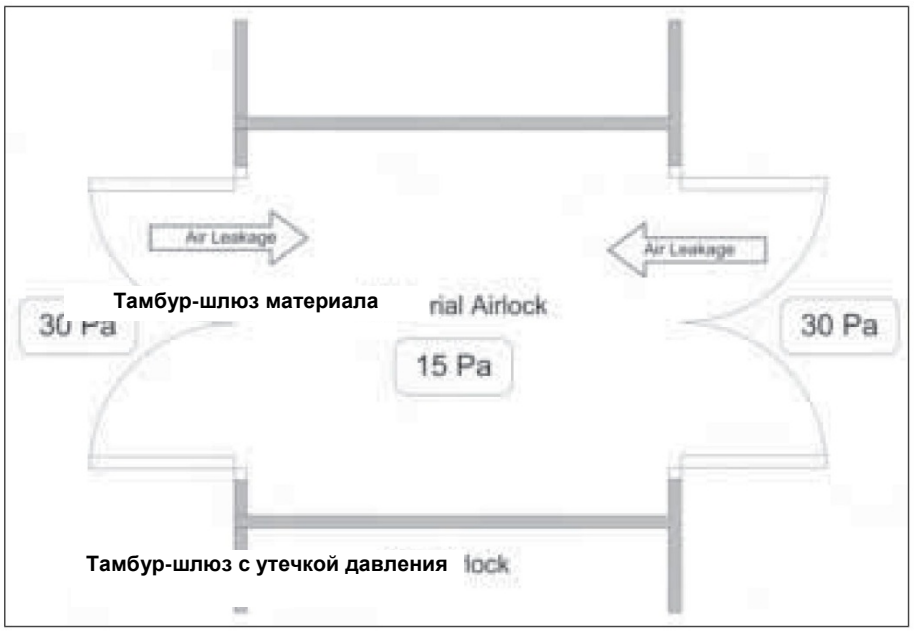
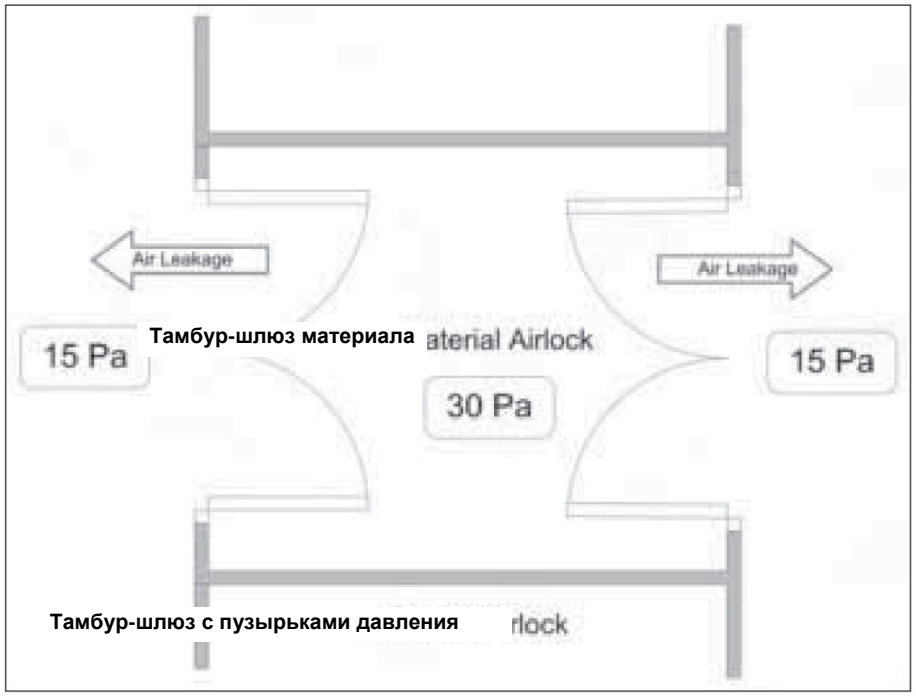


Рисунок 21

Пример тамбура-шлюза с пузырьками



Примечание: приведенные выше схемы и указанные перепады давления приведены только для иллюстрации. Давления, указанные в этих примерах, являются абсолютными давлениями, тогда как показатель локального давления, скорее всего, будет перепадом давления в помещениях.

4.7.12Двери должны открываться со стороны высокого давления, чтобы давление в помещении помогало удерживать дверь закрытой и, кроме того, оснащаться самозакрывающимися механизмами. Если двери открываются со стороны низкого давления, пружины дверных механизмов должны быть в состоянии удерживать дверь закрытой и препятствовать тому, чтобы перепад давлений открывал дверь. Должна быть предусмотрена возможность указывать, что обе двери тамбура-шлюза одновременно открыты или же они должны быть соединены. Определение того, какие двери следует соединить, должно быть предметом оценки риска.

4.7.13Центральные пылеулавливающие системы должны быть соединены с соответствующими системами подготовки воздуха, чтобы они работали одновременно.

4.7.14Следует избегать перепада давления в помещении между смежными отсеками, которые соединены общим каналом пылеулавливания.

4.7.15Воздух не должен проходить через канал пылеулавливания или рециркуляционный воздуховод из помещения с более высоким давлением в помещение с более низким давлением (это обычно происходит, только если не работают вытяжные или рециркуляционные системы). Системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы предотвратить поток пыли в обратном направлении в случае отказа компонента или отказа воздушного потока.

4.7.16Должны быть указаны адекватные показатели перепада давления в помещении, чтобы каждое критическое давление в помещении можно было отследить до давления окружающей среды (путем суммирования перепада давления в помещении), чтобы определить фактическое абсолютное давление в помещении. На датчиках измерения давления в помещении должен быть диапазон и шкала градуировки, которая обеспечивает показания с точностью до необходимых значений; нормальный рабочий диапазон, предельные значения предупреждения и действия должны быть определены и отображены в точке показателей. Может быть полезен датчик с цветовой кодировкой.

Показания давления в помещении могут быть аналоговыми или цифровыми, и представлены как перепад давлений или абсолютное давление. Какая бы система ни использовалась, любое состояние вне спецификации должно быть легко идентифицируемым.

4.7.17Проходные люки материалов (РТН) или передаточные шлюзы (РВ) также могут использоваться для разделения двух разных зон. РТН подразделяются на две категории: динамический РТН или пассивный РТН. В динамических РТН есть подача или вытяжка воздуха, и они могут использоваться в качестве РТН с пузырьками давления, с утечкой давления

или с каскадным перепадом давления.

4.8 Концепция физического барьера

4.8.1 При необходимости следует использовать непроницаемый барьер для предотвращения перекрестного загрязнения между двумя зонами, такой как закрытые системы, перекачиваемая или вакуумная передача материалов.

4.9 Температура и относительная влажность

4.9.1 В соответствующих случаях следует контролировать, отслеживать и регистрировать температуру и относительную влажность для обеспечения соответствия требованиям, предъявляемым к материалам и продуктам, и обеспечивать там, где это необходимо, комфортные условия для оператора.

4.9.2 Необходимо установить максимальную и минимальную температуру в помещении и относительную влажность. При необходимости следует установить предельные значения температуры и влажности для предупреждения и действия.

4.9.3 Рабочий диапазон или допуски между допустимыми минимальными и максимальными температурами не должны быть слишком близкими. Контрольные допуски в узких пределах могут быть труднодостижимыми, а также могут привести к ненужным затратам на установку и эксплуатацию.

4.9.4 Отсеки или блоки, в которых обрабатываются продукты, требующие низкой относительной влажности, должны иметь хорошо уРТНотненные стены и потолки, а также должны быть отделены от смежных зон с более высокой относительной влажностью с помощью соответствующих тамбуров-шлюзов.

4.9.5 Необходимо принять меры предосторожности для предотвращения миграции влаги, которая увеличивает нагрузку на систему HVAC.

4.9.6 Контроль влажности должен выполняться путем удаления влаги из воздуха или добавления влаги к воздуху, если это необходимо.

4.9.7 Осушение (удаление влаги) можно выполнять с помощью либо замороженных осушителей, либо химических осушителей.

4.9.8 Необходимо использовать подходящие охлаждающие среды для осушения, такие как низкотемпературная смесь охлажденной воды/гликоля или хладагент.

4.9.9 По возможности следует избегать увлажнителей, поскольку они могут стать источником загрязнения (например, микробиологический рост).

Если требуется увлажнение, то оно осуществляется с помощью соответствующих средств, таких как закачка пара в поток воздуха. Чтобы определить, требуется ли чистый пар для целей увлажнения, необходимо провести оценку загрязнения продукта.

4.9.10При использовании паровых увлажнителей не следует добавлять в систему котла такие химикаты, как ингибиторы коррозии или хелатирующие агенты, которые могут оказать пагубное воздействие на продукт. В систему котла следует добавлять только соответствующие добавки.

4.9.11Системы увлажнения должны хорошо осушаться. В системах подготовки воздуха не должен накапливаться конденсат.

4.9.12Другие устройства для увлажнения, такие как испарительные системы, пульверизаторы и распылители водяного тумана, не должны использоваться из-за потенциального риска микробного загрязнения.

4.9.13Материал канала вблизи увлажнителя не должен добавлять загрязняющие вещества в воздух, которые не будут удаляться фильтрацией впоследствии.

4.6.14Воздушные фильтры не следует устанавливать сразу после увлажнителей, поскольку влага на фильтрах может привести к бактериальному росту.

4.9.15Холодные поверхности должны быть изолированы, чтобы предотвратить конденсацию в чистой зоне или на компонентах системы подготовки воздуха.

4.9.16При указании относительной влажности должна быть указана также соответствующая температура.

4.9.17Химические сушилки с использованием силикагеля или хлорида лития являются приемлемыми при условии, что они не становятся источниками загрязнения.

5. **Пылеулавливание**

5.1 По возможности, загрязнения в виде пыли или паров должны удаляться у источника. Следует применять вытяжку в точке использования, то есть как можно ближе к месту, где образуется пыль. В зависимости от ситуации могут использоваться локальная вентиляция или колпаки-уловители.

5.2 Вытяжка в точке использования должна быть либо в виде фиксированной точки вытяжки с высокой скоростью, либо в форме шарнирного стержня с подвижным колпаком или неподвижным вытяжным

колпаком.

5.3 Каналы пылеулавливания должны быть сконструированы с достаточной скоростью переноса, чтобы гарантировать, что пыль выводится и не оседает в канале. Следует проводить периодические проверки для обеспечения отсутствия накопления пыли в канале.

5.4 Необходимо определить требуемую скорость переноса: она зависит от плотности пыли (чем плотнее пыль, тем выше должна быть скорость переноса, например, 15-20 м/с).

5.5 Следует тщательно выбирать направление воздушного потока, чтобы гарантировать, что оператор не загрязняет продукт, а также, чтобы оператор не подвергался риску со стороны продукта.

5.6 Одной только точечной вытяжки недостаточно для захвата всех загрязняющих веществ, поэтому для помощи в удалении пыли из помещения следует использовать общий направленный поток воздуха.

5.7 Как правило, в помещении, работающем с турбулентным потоком воздуха, воздух следует вводить из потолочных диффузоров, расположенных со стороны входа в помещение, а выводить из задней нижней части помещения, чтобы обеспечить эффект продувки в помещении. Правильность продувки помещений можно проверить с помощью визуализации воздушных потоков в помещении способом дымления.

5.8 При работе с особо опасными продуктами следует предпринимать дополнительные меры, такие как работа с продуктами в перчаточных боксах или использование технологии барьерного изолятора.

6. **Охрана окружающей среды**

6.1 **Общие требования**

6.1.1 Следует отметить, что охрана окружающей среды не рассматривается в настоящем руководстве. Все выбросы в атмосферу должны соответствовать требованиям местного и национального законодательства и соответствующих стандартов в области защиты окружающей среды.

6.1.2 Пыль, пары и газы могут быть потенциальными источниками загрязнения. Следовательно, особое внимание должно уделяться выбору местоположениям отверстий подачи и забора воздуха относительно друг друга.

6.2 **Содержание пыли в вытяжном воздухе**

6.2.1 Отверстия выпуска вытяжного воздуха на фармацевтическом оборудовании и объектах, например, с сушилок с псевдоожиженным слоем и оборудования для покрытия таблеток оболочкой, а также вытяжной воздух систем пылеулавливания содержат высокую концентрацию пыли и должны быть оснащены надлежащими системами фильтрации для предотвращения загрязнения атмосферного воздуха.

6.2.2 В случаях с не сильнодействующими порошками, фильтры тонкой очистки систем пылеулавливания должны представлять собой пылевые фильтры класса F9 по европейскому стандарту для воздушных фильтров EN 779.

6.2.3 Реверсивные импульсные пылеуловители, используемые для удаления пыли из систем пылеулавливания, должны быть оснащены картриджными фильтрами с трубкой подачи сжатого воздуха для обеспечения беспрерывного потока воздуха.

6.2.4 Альтернативные пылеуловители (с механическим встряхивателем, при работе которого вентилятор должен быть отключен) должны использоваться таким образом, чтобы исключить риск перекрестного загрязнения. Во время рабочего прогона воздушный поток не должен прерываться, так как потеря воздушного потока может привести к нарушению каскадного перепада давления.

6.2.5 Запрещается использовать пылеуловители с механическим встряхивателем в системах, для которых необходимо поддержание беспрерывного потока воздуха, во избежание недопустимых колебаний давления в помещениях, за исключением случаев, когда давление в помещении регулируется автоматически.

6.2.6 При использовании мокрых скрубберов удаление влажной пыли должно осуществляться при помощи соответствующих средств, например, дренажной системы или системы удаления отходов.

6.2.7 Необходимо выполнять определение качества вытяжного воздуха с целью проверки эффективности очистки всех типов пылеуловителей и мокрых скрубберов.

6.2.8 Может потребоваться установка дополнительного очистительного устройства за пылеуловителем.

6.3 Удаление паров и газов

6.3.1 Удаление паров должно происходить в месте образования. При

планировании системы удаления остаточных паров следует принимать в расчет плотность пара. Если пар легче воздуха, вытяжные решетки следует размещать в верхней части помещения или же в верхней, и в нижней.

6.3.2 Проектирование, установка и эксплуатация систем контроля газов, пыли и стоков должны исключать риск загрязнения и перекрестного загрязнения (например, отверстие выпуска вытяжного воздуха расположено вблизи отверстия забора свежего воздуха системы HVAC).

6.3.3 Газ должен удаляться посредством мокрой очистки скрубберами или сухими пылеуловителями (фильтрами химической очистки).

6.3.4 При использовании мокрых скрубберов для удаления газов обычно требуется добавлять химические вещества в воду с целью повышения адсорбции.

6.3.5 В фильтрах химической очистки должны быть предусмотрены фильтры с активированным углем или абсорбирующая среда с гранулированным химическим агентом. Состав абсорбирующей среды фильтра химической очистки должен определяться исходя из состава очищаемой субстанции.

6.3.6 Для подготовки необходимого количества фильтрующей среды соответствующего состава необходимо определить тип и объем подлежащих удалению паров.

7. **Проектирование систем и компонентов HVAC**

7.1 **Общие требования**

7.1.1 Как правило, для достижения требуемых показателей чистоты воздуха на объектах по производству твердых лекарственных форм не требуется использование высокоэффективных воздушных фильтров, при условии, что очищаемый воздух не является рециркуляционным воздухом или в случае если объект является объектом, производящим один вид продукции.

Большинство открытых производственных зон объектов по производству твердых лекарственных форм соответствуют классу 8 (класс D) стандарта ISO 14644-1 «в состоянии покоя» по измерениям частиц 0,5 мкм и 5 мкм, однако производители не обязательно могут относить их к этому классу.

Необходимо проведение оценки рисков с целью определения условий чистого помещения, а также необходимой степени валидации.

7.1.2 Существует два способа подачи воздуха на фармацевтическом производственном предприятии: система рециркуляции и система подачи свежего воздуха (100 % подача наружного воздуха). Для систем рециркуляции объем свежего воздуха должен рассчитываться по таким критериям:

• достаточное количество свежего воздуха для возмещения утечек на объекте и потерь в системах вывода отработанного воздуха;

• достаточное количество свежего воздуха в соответствии с Национальными строительными нормами; а также[2]

• достаточное количество свежего воздуха для дезодорации.

7.1.3 Используемые системы автоматизированного управления должны иметь возможность немедленно сообщать о любой нештатной ситуации при помощи сигнализации или аналогичной системы. Возможна установка высокотехнологичных компьютеризированных систем управления данными, способных облегчить планирование профилактического техобслуживания, а также обеспечить ведение журнала событий.

(Системы такого типа обычно называют автоматизированными системами управления зданием (АСУЗ), системами диспетчеризации здания или комРТНексными автоматизированными системами диспетчерского управления (КАС ДУ). В случае использования таких систем для принятия принципиальных решений, необходимо проведение валидации.

7.1.4 Отказ вентилятора системы приточного воздуха, вентилятора системы рециркуляционного воздуха, вентилятора системы вытяжного воздуха или пылевытяжной системы может привести к сбоям работы системы, что, в свою очередь, может привести к нарушению каскадного перепада давления и, как следствие, изменению направления движения воздушного потока на обратное.

7.1.5 Все критические аварийные сигналы должны быть легко различимы и отчетливо видимы и/или слышимы ответственному персоналу.

7.1.6 Необходимо установить подходящие системы сигнализации для оповещения персонала в случае отказа критического вентилятора. Кроме того необходимо установить матрицу блокировки вентиляторов в случае отказа: при отказе вентилятора, обслуживающего зону высокого давления, все вентиляторы примыкающих зон низкого давления должны автоматически остановиться, чтобы предотвратить изменение направления движения воздушного потока на обратное и возможное перекрестное загрязнение.

---

[2] Исходя из количества людей в помещении, значение между 1 и АСРН, как правило, будет удовлетворять требованиям по количеству людей.

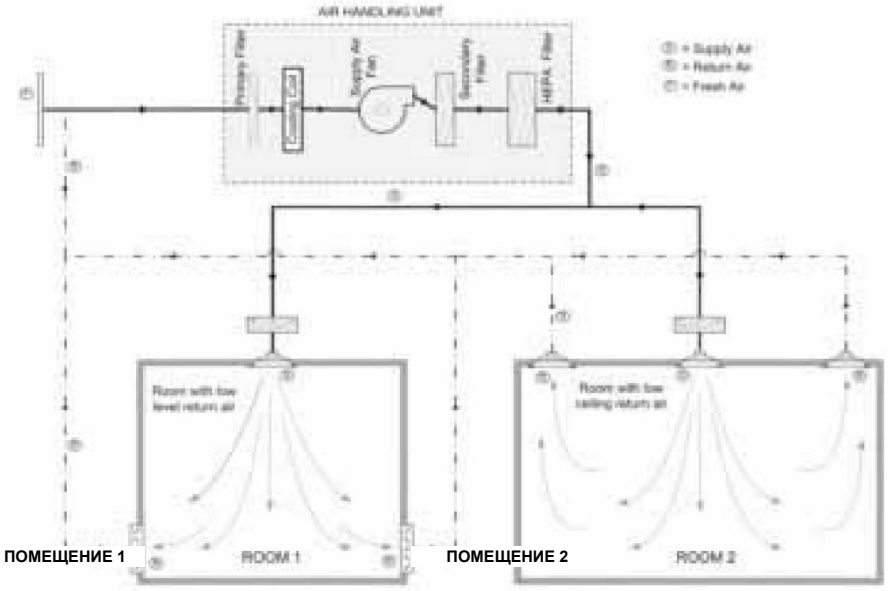
7.2 **Распределение воздуха**

7.2.1 Расположение решеток для приточного воздуха и вытяжных решеток должно обеспечивать эффективное проветривание. Как правило, рекомендуется устанавливать решетки для рециркуляционного воздуха и вытяжные решетки в нижней части помещения. Однако, там, где это невозможно, может быть необходимо обеспечение более высокой скорости воздухообмена для удовлетворения требований к чистому помещению, например, в помещениях, в которых решетки для рециркуляционного воздуха установлены в потолке.

7.2.2 Также возможны другие варианты расположения решеток для рециркуляционнного воздуха. Например, см. рисунок 22, Помещение 1 (решетки для рециркуляционного воздуха установлены в нижней части помещения) и Помещение 2 (решетки для рециркуляционного воздуха установлены в потолке). Схема движения воздуха, представленная на рисунке 22, является примером типичной системы с кондиционированием чистой зоны в нижней части помещения.

Рисунок 22

Система подготовки воздуха с высокоэффективными воздушными фильтрами в установке подготовки воздуха



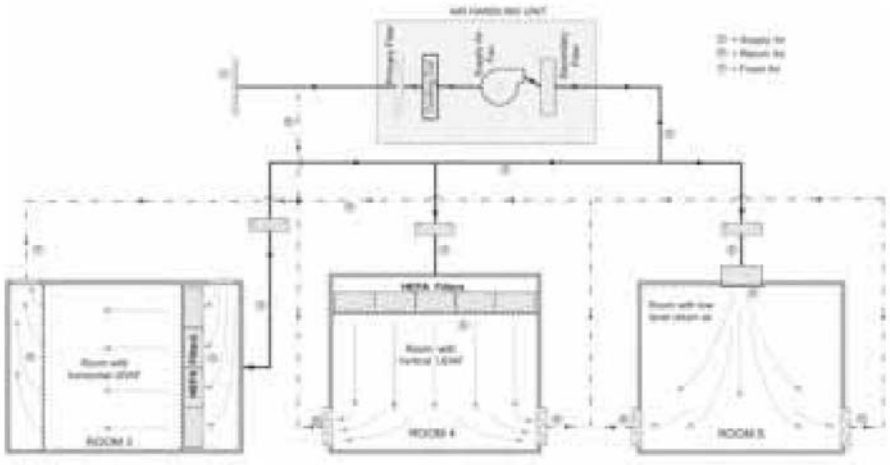
На схемах движения воздуха двух систем (рисунки 22 и 23) обозначены установки подготовки воздуха с указанием объема рециркуляционного воздуха с добавлением процента свежего воздуха. В зависимости от

характеристик продукта, а также степени нагрузки пылью, иногда рекомендуется устанавливать фильтры на выпускных отверстиях рециркуляционного воздуха или в рециркуляционном воздуховоде.

На рисунке 23 представлена структурная схема системы подготовки воздуха помещений с горизонтальным однонаправленным потоком, вертикальным однонаправленным потоком и турбулентным потоком (помещения 3, 4 и 5 соответственно).

Рисунок 23

Горизонтальный однонаправленный поток, вертикальный однонаправленный поток и турбулентный поток



7.3 Рециркуляционная система

7.3.1 Необходимо исключить риск загрязнения или перекрестного загрязнения (включая загрязнение газами и летучими веществами) в связи с рециркуляцией воздуха.

7.3.2 В зависимости от загрязняющих веществ в воздухе рециркуляционной системы, допускается использование рециркуляционного воздуха при условии, что в системе подачи приточного воздуха (или в системе рециркуляционного воздуха) установлены высокоэффективные воздушные фильтры для удаления загрязняющих веществ, предотвращающие перекрестное загрязнение. Высокоэффективные воздушные фильтры для данного применения должны принадлежать к классу H13 по стандарту EN 1822.

7.3.3 Применение высокоэффективных воздушных фильтров в системах, обслуживающих объекты, производящие один вид продукции, а также в системах, в которых подтверждена невозможность перекрестного загрязнения, не является обязательным.

7.3.4 Применение высокоэффективных воздушных фильтров также не является обязательным в системах рециркуляционного воздуха, обслуживающих помещения, в которых не образовывается фармацевтическая пыль (например, помещения вторичной упаковки).

7.3.5 Возможно размещение высокоэффективных воздушных фильтров в установке подготовки воздуха и в конечной точке системы.

В случае установки в конечной точке системы нежелательно соединять фильтры с воздуховодом посредством гибкого трубопровода. Ввиду высокого давления в конечном фильтре, соединение должно быть выполнено при помощи жесткого воздуховода. Гибкий воздуховод должен быть максимально коротким и надежно закрепленным, т.е. способным выдержать высокое давление в воздуховоде.

7.3.6 В системе высокоэффективных воздушных фильтров не должен рециркулировать воздух, содержащий пыль, образованную в результате высокотоксичных процессов, и/или растворители или легковоспламеняющиеся пары.

7.4 Системы 100 % подачи свежего воздуха

На рисунке 24 показана система 100 % подачи свежего воздуха,

применяемая на объектах, где используются токсичные продукты и растворители, и запрещена рециркуляция воздуха, содержащего загрязнители.

7.4.1 Необходимая степень очистки отработанного воздуха определяется присутствующими в отработанном воздухе загрязнителями и местными нормативными предписаниями в области защиты окружающей среды. Как правило, использование высокоэффективных воздушных фильтров является обязательным только при работе с опасными веществами.

Рисунок 24
Система 100 % подачи свежего воздуха

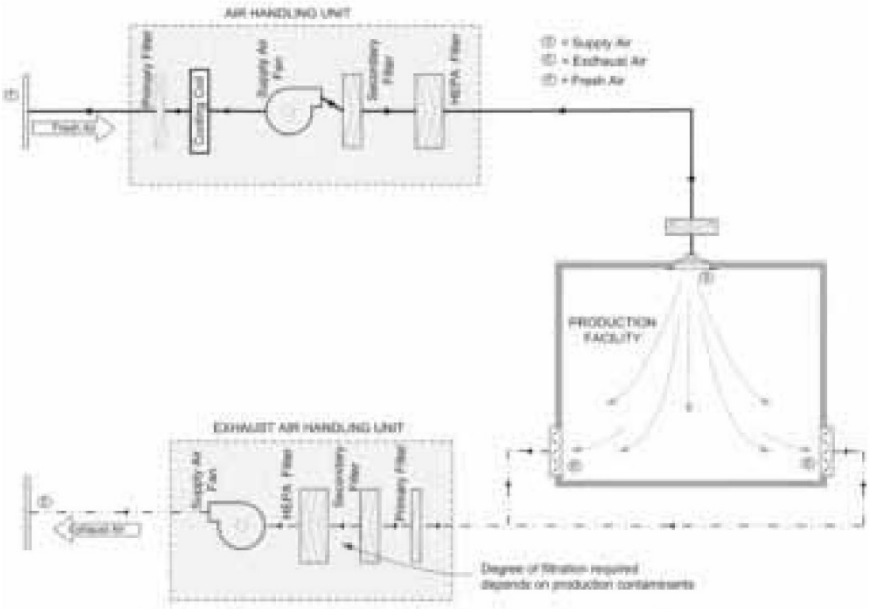
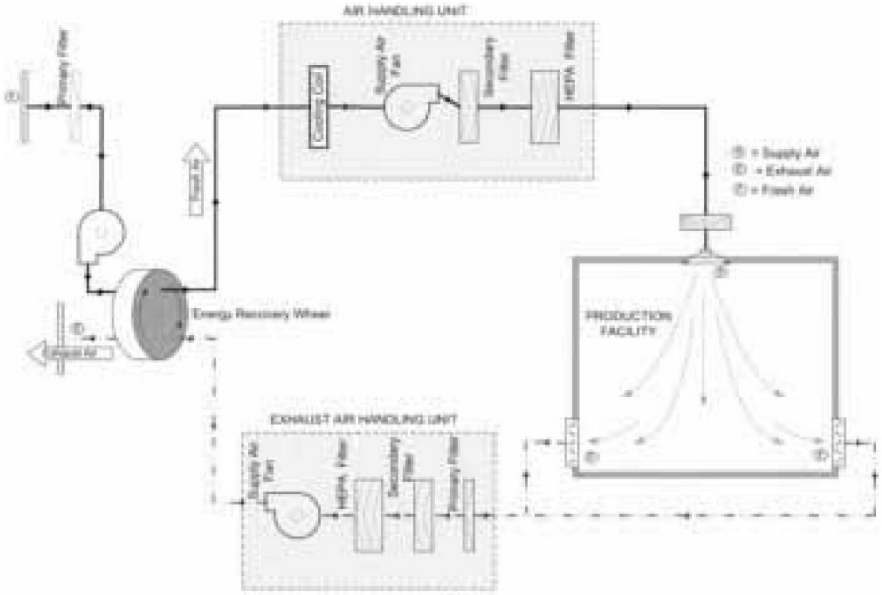


Рисунок 25

Система 100 % подачи свежего воздуха с возможностью рекуперации энергии



7.4.2 Цилиндры рекуперации энергии, используемые на многопрофильных объектах, должны проходить оценку рисков для определения вероятности перекрестного загрязнения. Такие цилиндры не должны быть источником возможного загрязнения (см. рисунок 25). *Примечание*: *на многопрофильных объектах возможно использование перекрестных теплообменников пластинчатого типа и водяных теплообменников (змеевиков) в качестве альтернативы цилиндрам рекуперации энергии.*

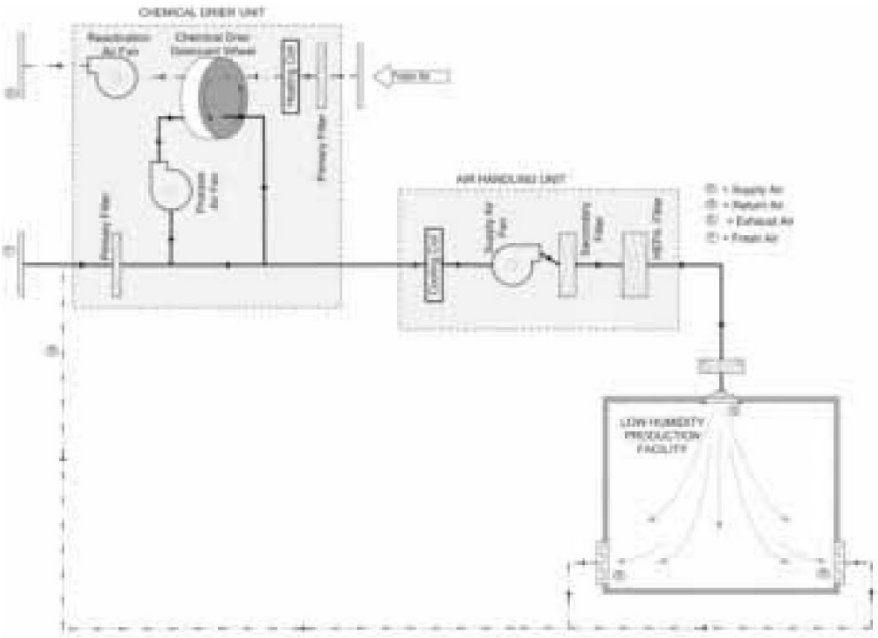
7.4.3 Необходимо исключить вероятность смешивания подаваемого и вытяжного воздуха при прохождении цилиндра. Относительное давление систем подаваемого и вытяжного воздуха должно быть распределено таким образом, чтобы давление в системе вытяжного воздуха было ниже, чем в системе подаваемого воздуха.

7.5 Дополнительные компоненты системы

7.5.1 На рисунке 26 представлена схема движения воздушного потока типичной системы вентиляции, обслуживающей помещения с низкой относительной влажностью. Возможно осушение воздуха химическим путем (например, при помощи воздухоосушителя с вращающимся ротором, который приводится в действие прохождением горячего воздуха через сегмент ротора).

Также возможно применение альтернативных способов осушения воздуха.

Рисунок 26
Система подготовки воздуха с химическим осушителем



7.5.2 На рисунке изображен узел подготовки смеси свежего/рециркуляционного воздуха химического осушителя (байпасный поток). Расположение химического осушителя должно быть определено на стадии проектирования. Не рекомендуется устанавливать химический осушитель воздуха в производственных отсеках, так как это может привести к загрязнению или перекрестному загрязнению. Примеры размещения вращающегося сорбционного воздухоосушителя:

- полный поток свежего/рециркуляционного воздуха;
- частичная подготовка свежего/рециркуляционного воздуха (байпасный поток);
- только рециркуляционный воздух;
- только свежий воздух; или
- предварительно охлажденный воздух (возможно со всеми вышеуказанными вариантами).

7.5.3 Определение необходимых дополнительных компонентов системы подготовки воздуха должно осуществляться с учетом местоположения и местных климатических условий. Возможные дополнительные компоненты системы подготовки воздуха:

- змеевик теРТНообменника на воздухозаборном отверстии (в холодном климате для предварительного нагрева воздуха);
- подогреватель для контроля влажности;
- устройства автоматического регулирования объемного расхода воздуха;
- глушители шума;
- снегозадержатель (предотвращает попадание снега в воздухозаборное отверстие, а, следовательно, и блокировку воздушного потока);
- пылеуловители на воздухозаборном отверстии в засушливых областях с большим количеством пыли
- влагоотделители для гумидных районов с высоким уровнем осадков;
- змеевики предварительного охлаждения свежего воздуха (для областей, находящихся в зоне очень жаркого или влажного климата).

8. **Ввод в эксплуатацию, квалификация и техническое обслуживание**

8.1 **Ввод в эксплуатацию**

8.1.1 Ввод в эксплуатацию включает установку, наладку, настройку и испытания всей системы высокоэффективных воздушных фильтров для подтверждения соответствия всем требованиям, указанным в техническом задании, и заданной разработчиком производительности. План ввода в эксплуатацию должен разрабатываться на ранних стадиях создания проекта с целью интеграции с процедурами квалификации и верификации.

8.1.2 Журнал установки системы должен содержать документальное подтверждение оцененных свойств системы.

8.1.3 Необходимо установить критерии приемлемости для всех параметров системы. Результаты измерений должны соответствовать критериям приемлемости.

8.1.4 Допустимые отклонения по всем параметрам системы должны быть установлены до начала установки системы.

8.1.5 По завершении установки системы обслуживающий персонал должен пройти подготовку, включая подготовку по эксплуатации и техническому обслуживанию.

8.1.6 Ввод в эксплуатацию должен предшествовать квалификации системы и валидации процесса.

8.2 **Квалификация**

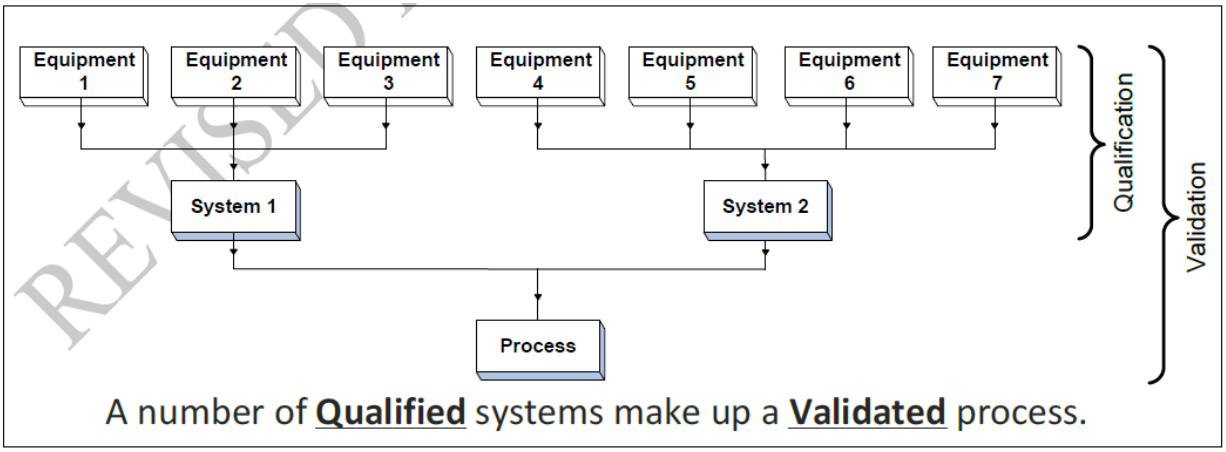
8.2.1 Валидация – это многогранный процесс, включающий множество аспектов. Процедура валидации не рассматривается в настоящем руководстве *(2)* (см. рисунок 27).

Для определения необходимой степени квалификации и верификации должна применяться система оценки рисков. Базовые принципы квалификации систем HVAC представлены ниже.

8.2.2 Квалификация системы HVAC должна быть описана в Генеральном плане валидации (VMP).

8.2.3 Квалификация устанавливает характер, объем, а также процедуры испытаний и протоколирования.

Рисунок 27
Квалификация является частью валидации



8.2.4 Этапы квалификации системы HVAC включают квалификацию проекта (DQ), квалификацию монтажа (IQ), квалификацию функционирования (OQ) и квалификацию эксплуатации (PQ).

8.2.5 Определение критических и некритических параметров должно происходить путем анализа рисков для всех установочных компонентов, подсистем и устройств управления системы HVAC.

8.2.6 Любой параметр, способный оказать влияние на качество фармацевтической продукции, или компонент, который может напрямую

повлиять на качество продукции, должны определяться как критические параметры.

8.2.7 Все критические параметры должны быть включены в процесс квалификации. *Примечание: при определении критичности параметров следует использовать реалистический подход, чтобы избежать излишнего усложнения процедуры валидации.*

Пример:

• *Относительная влажность помещения, в котором продукт подвергается воздействию окружающей среды, должен рассматриваться как критический параметр (при производстве гигроскопичной продукции). Следовательно, датчики влажности и система контроля влажности подлежат квалификационным испытаниям. Для системы теплообмена, химического осушителя или парового увлажнителя, выпускающего воздух с регулируемой влажностью, который затем удаляется из продукта, не требуется прохождение квалификации функционирования.*

• *Чистота помещения является критическим параметром. Следовательно, скорость воздухообмена и высокоэффективные воздушные фильтры также должны считаться критическими параметрами и должны пройти квалификацию. Такие компоненты, как вентиляторы, фильтры первой и второй ступеней не являются критическими параметрами, поэтому для них прохождение квалификации не требуется.*

8.2.8 Некритические системы и компоненты должны соответствовать требованиям GEP, прохождение квалификации для них не является обязательным.

8.2.9 При планировании внесения изменений в систему прямого воздействия HVAC, ее компоненты и устройства управления, способных повлиять на критические параметры, необходимо соблюдать процедуру по контролю за внесением изменений.

8.2.10Необходимо определить проектные условия, нормальные рабочие диапазоны, рабочий диапазон, а также предел предупреждения и границы регулирования (максимально приближенно к реальности).

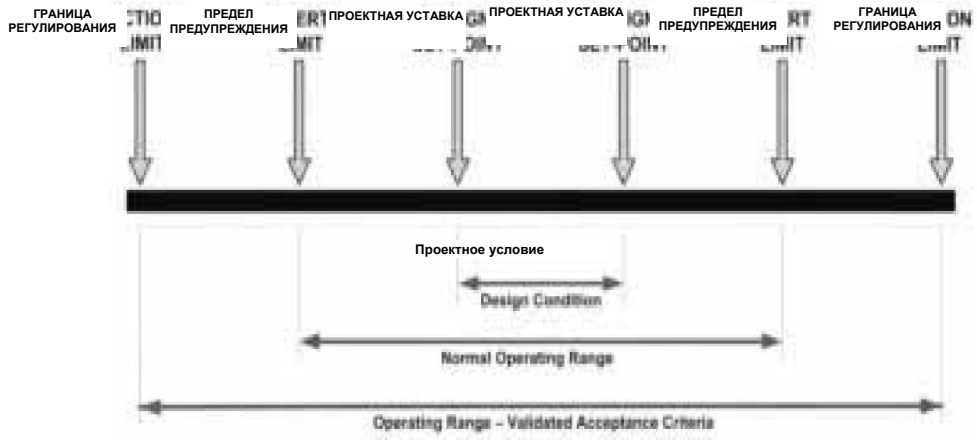
8.2.11Результаты, выходящие за пределы допустимых значений (например, выход за границы регулирования), должны быть запротоколированы, а их влияние на работу системы изучено.

8.2.12Соотношения проектных условий, нормального рабочего диапазона

и утвержденных критериев приемлемости (также известный как достоверный допустимый диапазон) приведены на рисунке 28.

Рисунок 28

Рабочие диапазоны системы



8.2.13На фармацевтических объектах, на основании оценки рисков, прохождению квалификации подлежат следующие параметры типичной системы HVAC:

- температура
- относительная влажность
- количество приточного воздуха всех диффузоров
- количество рециркуляционного и вытяжного воздуха
- скорость воздухообмена
- давление в помещениях (перепад давлений)
- спектры воздушных потоков
- скорость однонаправленного потока воздуха
- скорость системы локализации
- испытания на герметичность высокоэффективных воздушных фильтров
- количество частиц в помещении
- скорость очистки помещения
- количество микроорганизмов в воздухе и на поверхностях, в соответствующих случаях
- функция обеспыливания
- системы оповещения/сигнализации.

8.2.14Максимальный интервал между испытаниями устанавливает

производитель. Следует учитывать тип испытываемого объекта и уровень защиты продукции. В таблице 3 приведены возможные испытания. Необходимые испытания и интервалы между испытаниями должны определяться путем оценки рисков.

Таблица 3

Испытания на соответствие техническим условиям

Испытуемый параметр	**Процедура испытания**
Испытание на измерение количества частиц (Верификация чистоты)	Произведение подсчета количества частиц и распечатывание полученных результатов Количество показаний и позиций должно соответствовать стандарту ISO 14644-1, Приложение B5.
Перепад давления воздуха (Подтверждение отсутствия перекрестного загрязнения)	Ведение журнала показаний перепадов давления или ежедневное ведение журнала событий критически важного оборудования (предпочтительно на постоянной основе). Рекомендуемая разница давлений между зонами составляет 15 Pa. В соответствии со стандартом ISO 14644-3, Приложение B5.
Объем воздушного потока (Верификация скорости воздухообмена)	Измерение показаний воздушных потоков решеток приточного и рециркуляционного воздуха и расчет скорости воздухообмена. В соответствии со стандартом ISO 14644-3, Приложение B13.
Скорость воздушного потока (Верификация однонаправленного потока или условий локализации)	Измерение скорости потоков воздуха систем локализации и защитных однонаправленных систем. В соответствии со стандартом ISO 14644-3, Приложение B4.
Испытание фильтра на герметичность (Верификация целостности	Испытания фильтров на герметичность должны производиться компетентным лицом с целью подтверждения целостности элементов, уплотнения и рамы фильтра. Только для высокоэффективных воздушных фильтров. В

фильтра)	соответствии со стандартом ISO 14644-3, Приложение B6.
Утечка системы предупреждения загрязнений (Подтверждение отсутствия перекрестного загрязнения)	Демонстрация того, что загрязняющее вещество удерживается в помещении посредством: • направления движения воздушного потока (испытания дымом) • давления воздуха помещения В соответствии со стандартом ISO 14644-3, Приложение B4.
Восстановление (Верификация времени очистки)	Установление времени, требуемого на восстановление чистого помещения из загрязненных условий в установленные условия чистого помещения. Время восстановления не должно превышать 15 мин. В соответствии со стандартом ISO 14644-3, Приложение B13*
Визуализация воздушного потока (Верификация требуемых спектров воздушных потоков)	Испытания для демонстрации движения воздушных потоков: • из чистых зон в загрязненные • не являясь причиной перекрестного загрязнения • равномерно из однонаправленных установок Испытания дымом в реальных условиях или записанные на видеопленку. В соответствии со стандартом ISO 14644-3, Приложение B7.

8.2.15 В случае внесения любых изменений, способных повлиять на работу системы, необходимо проведение повторной квалификации.

8.2.16Понятия времени очистки и восстановления обычно обозначают время, требуемое для «очистки» помещения и его перехода из одного состояния в другое (например, в качестве критерия для испытаний по очистке может быть взята зависимость между условиями «в состоянии покоя» и «в рабочем состоянии). Таким образом, время очистки может быть выражено как время перехода от «рабочего состояния» в «состояние покоя».

8.2.17В случае осуществления энергосберегающих мероприятий (например, уменьшение потока воздуха в непроизводственное время), необходимо принять предупредительные меры с целью предотвращения эксплуатации систем в условиях окружающей среды, не соответствующих

установленным нормам.

Предупредительные меры должны устанавливаться на основе оценки рисков с целью предотвращения негативных влияний на качество продукции.

8.2.18Руководство по квалификации должно содержать следующие документы: схемы движения воздуха систем, чертежи системы каскадного регулирования перепада давления, концептуальные чертежи зон, чертежи размещения системы подготовки воздуха, карты системы подсчета количества частиц и т.д.

8.3 **Техническое обслуживание**

8.3.1 Для системы HVAC необходимо разработать программу и процедуры планово-предупредительного технического обслуживания, а также вести журнал технического обслуживания. Необходимо ведение журнала.

8.3.2 Руководства по эксплуатации и техническому обслуживанию, схематические чертежи, протоколы и отчеты должны сохраняться в качестве справочных документов для внесения дальнейших изменений и усовершенствований системы. Эти документы должны обновляться с указанием всех проверок системы.

8.3.3 Персонал по техническому обслуживанию должен проходить соответствующее обучение.

8.3.4 Замена высокоэффективных воздушных фильтров должна производиться специалистом или обученным сотрудником. Установленные фильтры должны проходить испытания на герметичность.

8.3.5 Необходимо осуществлять критическую оценку любых мероприятий по техническому обслуживанию с целью выявления возможности влияния на качество продукции, включая возможное загрязнение.

8.3.6 Мероприятия по техническому обслуживанию должны проводиться в непроизводственное время. Каждая остановка системы должна оцениваться с точки зрения необходимости прохождения повторной квалификации зоны, вследствие перерыва в обслуживании.

9. **Помещения**

9.1 Ввиду того, что эффективная работа системы подготовки воздуха и достигаемые уровни чистоты зависят от планировки и отделки здания, следует принять во внимание следующее:

• для защиты перехода между зонами с разными уровнями чистоты должны быть предусмотрены соответствующие тамбуры-шлюзы (тамбуры-шлюзы для персонала (PAL) и/или тамбуры-шлюзы для материалов (MAL), помещения для переодевания и коридоры. Для таких помещений должны быть предусмотрены системы подачи и вытяжки воздуха;

• такие зоны, как тамбуры-шлюзы, помещения для переодевания и коридоры должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечить требуемые каскадные перепады давления;

• необходимо подготовить и вести следующую документацию: подробные схемы каскадного перепада давления, направления движения потоков воздуха и маршруты перемещения персонала и материалов;

• по возможности, следует избегать перемещения персонала и материалов из зоны с более высоким уровнем чистоты в зону с более низким уровнем чистоты и обратно в зону с более высоким уровнем чистоты (при перемещении из зоны с более низким уровнем чистоты в зону с более высоким уровнем чистоты, необходимо соблюдение процедуры переодевания/очистки); и

• последняя зона помещения для переодевания должна, в «состоянии покоя», принадлежать к тому же классу по надлежащей практике организации производства (GMP), что и зона, в которую она ведет.

Источники

1 Надлежащая практика организации производства фармацевтической продукции: основные положения. *Опубликованы в* 37-й отчете Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. *Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2003 (серия технических докладов ВОЗ, № 908), Приложение 4.* http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908_eng.pdf; Обеспечение качества фармацевтических препаратов. Сборник рекомендаций и тематических материалов. Том 2, второе издание, исправленное и дополненное.

Надлежащая практика организации производства и инспектирование. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2007; и *Обеспечение качества фармацевтических препаратов. Полный перечень руководств и сопутствующих материалов.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2010 (компакт-диск).

2 Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. 40-й доклад. *Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2005 (серия технических докладов ВОЗ, № 937).* *http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf*.

Дополнительные материалы

1 *Обеспечение качества фармацевтических препаратов. Сборник рекомендаций и тематических материалов, том 1.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1997.

2 *Обеспечение качества фармацевтических препаратов. Сборник рекомендаций и тематических материалов, том 2, второе издание, исправленное и дополненное*. Надлежащая практика организации производства и инспектирование. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2007.

3 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/index.html; и Обеспечение качества фармацевтических препаратов. Сборник рекомендаций и тематических материалов. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2010 (компакт-диск).

4 Всемирная организация здравоохранения. Дополнения и обновления доступны на: www.who.int/medicines.

5 *Руководство американского общества инженеров отопления, охлаждения и воздушного кондиционирования (ASHRAE) 1999. Применение систем HVAC, издание по Международной системе единиц.* Атланта, Джорджия, Американское общество инженеров отопления, охлаждения и воздушного кондиционирования, 2007. http://www.ashrae.org/technology/page/548.

6 *Справочное пособие американского общества инженеров отопления, охлаждения и воздушного кондиционирования (ASHRAE), 2000. Системы и оборудование HVAC.* Атланта, Джорджия, Американское общество инженеров отопления, охлаждения и воздушного кондиционирования, 2008. http://www.ashrae.org/technology/page/548.

7 Дейли Б.Б. *Практическое пособие компании Woods по проектированию вентиляторов.* Колчестер, Woods of Colchester Ltd (Вудс оф Колчестер, Лтд), третье издание, июнь 1985. Кэмбридж, издательство Кембриджского университета. www.flaktwoods.com.

8 Европейская комиссия. Порядок обращения лекарственных средств на территории Европейского Союза, том 4. *Надлежащая практика организации производства фармацевтической продукции.* Европейская комиссия, Брюссель, 2005. http://www.cen.eu/cenorm/sectors/sectors/healthcare/index.asp.

9 *Руководство ISPE Baseline® по фармацевтическим технологиям, том 2. Пероральные твердые лекарственные формы*, второе издание / ноябрь

2009, Международное общество инженеров фармацевтической промышленности. http://www.ispe.org/.

10 *Руководство ISPE Baseline® по фармацевтическим технологиям на новых и модернизированных предприятиях, том 5. Ввод в эксплуатацию и квалификация,* первое издание Тампа, Флорида, Международное общество инженеров фармацевтической промышленности, 2001. http://www.ispe.org/.

11 *Стандарты по чистым помещениям ISO 14644.* Женева, Международная организация по стандартизации. http://www.iso.org/iso/standards_development.htm.

12 Luwa. Введение в высокоэффективную фильтрацию. *Бюллетень* 50.10.10, Лист 020. Конвенция по фармацевтическим инспекциям /План сотрудничества в сфере фармацевтического надзора. *Руководство по надлежащей практике организации производства фармацевтической продукции.* PH 1/97 (Вер. 3), 15 января 2002.

13 Руководство по надлежащей практике организации производства фармацевтической продукции плана сотрудничества в сфере фармацевтического надзора (PE 009) http://www.picscheme.org/publication.php?id=4 ICH Q9: «Управление рисками при обеспечении качества», ноябрь 2005 http://www.ich.org.

14 Всемирная организация здравоохранения. Проект рабочего документа СОК/10.376: «Руководство по управлению рисками при обеспечении качества», 2010 (в процессе подготовки).