

Получена: 14 ноябрь 2022 / Принята 23 декабрь 2023 / Опубликовано online: 15 марта 2023 г.
 УДК 615.4:658/785+003.3
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.43.23.028

А.А. Азембаев¹, А.А. Изотов¹, Қ.Б. Бекешева¹, Ж.И. Таганов¹

¹АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Республика Казахстан

ВОЗДУХОПОДГОТОВКА В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ТРЕБОВАНИИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ИНЖЕНЕРНОЙ ПРАКТИКИ - GOOD ENGINEERING PRACTICE (GEP)

Резюме: В данной статье представлены основные содержания Надлежащей инженерной практики - Good Engineering Practice (GEP) по воздухоподготовке в производстве лекарственных средств. GEP - это совокупность инженерных методов и стандартов, которые применяются на протяжении жизненного цикла производства с целью принятия оптимальных и экономически эффективных решений.

Ключевые слова: Воздухоподготовка, Надлежащая инженерная практика - Good Engineering Practice (GEP), интеграция GEP с GMP.

А.А. Азембаев¹, А.А. Изотов¹, Қ.Б. Бекешева¹, Ж.И. Таганов¹

¹«Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан

GOOD ENGINEERING PRACTICE (GEP) ТАЛАПТАРЫ ШЕҢБЕРІНДЕ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАР ӨНДІРІСІНДЕГІ АУАНЫ ДАЙЫНДАУ

Түйін: Бұл мақалада дәрілік заттарды өндіру барысында ауаны дайындау (GEP) инженерлік тәжірибе негізіне сәйкес алынған мазмұны берілген. GEP - өндірістік процестің оңтайлы және үнемді шешімдер қабылдауы үшін бүкіл өмірлік циклінде қолданылатын инженерлік тәжірибелер мен стандарттар жиынтығы.

Түйін сөздер: ауаны дайындау инженерлік тәжірибе (GEP), GMP-мен GEP интеграциясы.

Цель: Воздухоподготовка в производстве лекарственных средств полностью является зоной ответственности Надлежащей инженерной практики - Good Engineering Practice (GEP), которая должна соответствующим регуляторным требованиям.

A.A. Azembayev¹, A.A. Izotov¹, K.B. Bekeshova¹, Zh.I. Taganov¹

¹JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs", Almaty, Kazakhstan

AIR TREATMENT IN THE PRODUCTION OF MEDICINES AS PART OF THE REQUIREMENT OF GOOD ENGINEERING PRACTICE(GEP)

Resume: This article presents the main content of Good Engineering Practice - Good Engineering Practice (GEP) for air preparation in the manufacture of medicines. GEP is a set of engineering practices and standards that are applied throughout the lifecycle of a manufacturing process in order to make optimal and cost-effective decisions.

Keywords: Air conditioning, Good Engineering Practice (GEP), GEP integration with GMP.

Воздухоподготовка в производстве лекарственных средств в рамках требования Надлежащей инженерной практики - Good Engineering Practice (GEP)

В процессе внедрения стандартов GMP, никогда не акцентировалось внедрение требования GEP, как одного из стандартов GxP. В данном случае мы раскрываем, что стандарт GEP требует к себе особого внимания, что является новым показателем в производ-

стве лекарственных средств.

Характерной особенностью данной статьи является то, что в ее состав входит значительное количество фактов, которые подкреплены результатами собственных исследований, которая обращена прежде всего к актуальным практическим проблемам фармацевтической промышленности

Авторы ставят перед собой цель, выявить причины ситуации, сложившейся в той или иной сфере производства, оценить эти ситуации, определить тенденции их развития.

Материалы и методы: теоретические и прикладные методы инжиниринга, позволяющие выполнять инженерные мероприятия эффективным путем, с оптимальными затратами ресурсов, с учетом рисков и соблюдением всех необходимых требований.

метод аксиоматического исследования – когда, используются: Анализ – мысленное разложение предмета на части, которые его составляют и Синтез - объединяющее умозаключения, полученные в ходе предыдущего метода исследования, в единое целое.

метод эмпирического исследования получения знания не только о внешних сторонах объекта познания, но и о его существенных свойствах и отношениях.

Воздухоподготовка в производстве лекарственных средств полностью является зоной ответственности Надлежащей инженерной практики - Good Engineering Practice) (GEP). GEP - это совокупность инженерных методов и стандартов, которые применяются на протяжении жизненного цикла проекта с целью принятия оптимальных и экономически эффективных решений для соответствия требованиям заказчика и соответствующим регуляторным требованиям. Совместные работы GEP и GMP охватывают более значительную часть жизненного цикла оборудования в производстве лекарственных средств [1].

Основным содержанием GEP являются теоретические и прикладные методы инжиниринга, которые позволяют выполнять инженерные мероприятия эффективным путем, с оптимальными затратами ресурсов, с учетом рисков, соблюдением выполнения необходимых регуляторных требований.

Структура методов GEP состоит из трех основных раздела: проектный инжиниринг, эксплуатация и обслуживание, а также общие практики.

Из метода проектного инжиниринга наиболее важными являются:

Проектирование (концептуальный и рабочий проекты)
Экспертиза проектов (Утверждение концептуальной части проекта в разрешительных органах страны)

Приемка и квалификация (Квалификация проекта- DQ, и утверждение всех частей рабочего проекта)

Из общих практик:

- Стандарты и процедуры
- Практика документации
- Управление изменениями
- Непрерывное улучшение

- Калибровка

- Управление поставщиками

- Инженерное хранение

Основными принципами надлежащего инжиниринга по GEP используются положения из образцового документа, приведенного в Руководстве ISPE: в полной мере учитывать принципы GMP, применимые международные стандарты (ИСО) в отношении соответствия и безопасности, управления рисками и т.п. По своей сути GEP – это детализация принципов ИСО 9001 по инженерной части [1].

При интегрировании требования GEP с такими системами менеджмента в фармотрасли, как GMP и СМК по стандарту ИСО 9001, повышается эффективность общих подходов в разделе общих практик.

Как известно, GMP является единственной гарантией высокого качества лекарства для потребителя, но в интегрированной системе с GEP эффективность увеличивается в разы.

В стандартной схеме основной задачей инженерной службы является воздухоподготовка, так как исходным, промежуточным и конечным продуктом является воздух, от стадии к стадии очистки меняются лишь его технологические параметры: температура, влажность, количество механических и микробных взвешенных частиц.

Класс чистоты производственного помещения классифицируются в зависимости от чистоты воздуха, что определяется количеством частиц определенного размера в 1 м³ воздуха[2].

Параметры вентиляционного воздуха представлены в табл. 1,2.

Таблица 1

Технологические параметры вентиляционного воздуха	
температура	20±2°С
относительная влажность	45±5%
(с учетом технологических требований)	по технологическому регламенту

Таблица 2

Содержание микроорганизмов в ЧПП	
Класс А	не более 1 шт./м ³ воздуха
класс В	5 шт./м ³ воздуха
класс С	100 шт./м ³ воздуха
класс Д	200-500 шт./м ³ воздуха

Основополагающую роль в обеспечении производства качественной фармацевтической продукции играют отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха (heating, ventilation and air-conditioning, далее — HVAC), которая, не только обеспечит комфортные условия для сотрудников, но и в значительной степени влияет на качество выпускаемой продукции.

Система HVAC накладывает свои требования на архитектурные планы всего производства, что подразумевают наличие каскадных перепадов давления между помещениями разных классов и контроль перекрестного загрязнения. Поэтому требования к системе HVAC должны определиться на стадии концептуального проектирования фармацевтического производства. Кроме того, необходимо определить методы автоматизации и контроля воздушной среды (концептуальный дизайн) [3,4].

Подбор соответствующего оборудования, узлов и блоков автоматизации и контроля воздушной среды осуществляется в процессе создания рабочего проекта. При сдаче в эксплуатацию системы воздухоподготовки необходимо произвести квалификацию системы и валидацию процесса. Базовые принципы квалификации HVAC описываются в Генеральном плане валидации (VMP).

Этапы квалификации системы HVAC включают проверку наличия квалификации проекта (DQ), квалификацию монтажа (IQ), квалификацию функционирования (OQ). И периодически проводимую процедуру квалификации эксплуатации (PQ), которая так же определяется в валидационном мастер плане (VMP). Валидационный план (VMP) по разделам квалификация монтажа (IQ), квалификация функционирования (OQ) разрабатывается организациями осуществляющими монтаж оборудования и ввод его в эксплуатацию. При необходимости могут быть разработаны сотрудниками эксплуатирующей организации. Часть квалификация эксплуатации (PQ) разрабатывается только эксплуатирующей организацией.

На начальном этапе эксплуатации крайне важно обеспечить предприятие квалифицированными инженерно-техническими кадрами. В настоящий момент времени в Республике Казахстан нет действующего стандарта аналогичного европейскому Good Engineering Practice (GEP). О необходимости такого стандарта в разных источниках говорилось уже не раз.

На производственной площадке АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» для решения вопроса по воздухоподготовке был оборудован специальный модуль, где сконцентрированы необходимые устройства, обеспечивающие подготовку воздуха необходимого качества. Система работает в режиме рециркуляции с постоянным добором 15% свежего воздуха. Устройство воздухоподготовки состоит из проточных центробежных, лопастно - осевых вентиляторов, оснащенных комплектом фильтров – предварительные класса G-4, блок терморегуляции включающий в себя теплообменники для предварительного и вторичного подогрева, водяные охладители и осушители, а также паровые и адиабатические увлажнители и промежуточными фильтрами класса H -8 [5]. На финальной части воздухопроводов расположены модули- распределители с фильтрами класса H-13.

На рис. 1 и 2 показаны внешний вид приточных и вытяжных модулей воздуха:



Рисунок 1 – Фальшпотолок с модулем распределителем и фильтром приточная часть

Для предотвращения попадания загрязнений извне в контролируемую среду в чистых помещениях поддерживается повышенное атмосферное давление, за счет постоянного притока внешнего воздуха. Воздух подается в чистое помещение через потолок после прохождения через HEPA-фильтр (рисунок 1), что создает достаточно ламинарный нисходящий поток. Воздух и содержащиеся в нем загрязнения из рабочей зоны вытесняются в направлении сверху вниз и далее в вентиляционные отверстия в стенах на уровне пола. Это означает, что воздух и загрязнения, генерируемые персоналом и производимыми в помещении процессами, постоянно выводятся из помещения через вентиляционные отверстия.

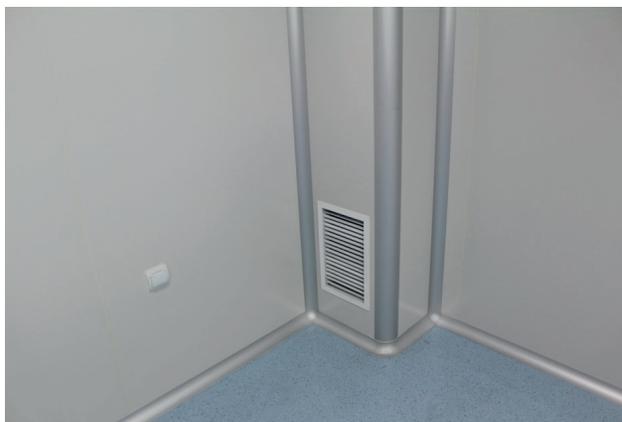


Рисунок 2 – Угловая вытяжка

Угловая вытяжка (рисунок 2), обеспечивает отток отработанного воздуха в помещений.

Перепад давления между классами помещений 15-20 Па. То есть, чем ниже класс чистоты, тем ниже давление воздуха и наоборот. Дифференциальное давление в системе оснащенной автоматикой регистрируется на светодиодном индикаторе и с помощью звукового сигнала а так же данные состояния воздушной среды регистрируются на сервере.

Разность температур внешнего приточного и внутреннего воздуха оказывает исключительное влияние на эффективность системы и зависит от мощности ее элементов, а в конечном счете – на капитальные, энергетические и эксплуатационные затраты. Температура окружающей среды в рабочей зоне должна составлять 18-26 °С (в зависимости от условий производства), с отклонением в 1-2 °С. Кратность воздухообмена 8-12 объемов помещения в час для производств не производящих пыли. Для достаточно пыльных производств (твердые лекарственные формы) кратность воздухообмена должна быть увеличена для поддержания класса чистоты помещения.

Для производственной площадки АО «Научный центр противомикробных препаратов» был разработан валидационный план (VMP). Этапы квалификации проекта (DQ), квалификация монтажа (IQ) и (OQ) были выполнены производителями работ при создании чистых помещений. План и протоколы квалификации эксплуатации (PQ) разработаны в АО «Научный центр противомикробных препаратов». В протоколах квалификации помещений производственной площадки АО «Научный центр противомикробных препаратов» отражены все важные параметры воздушной среды. Замеры производились поверенными средствами измерения (AeroTrak Handheld 9306 –счетчик аэрозольных частиц, Fluke 975-тестер воздуха, VS 6252B –измеритель производственных параметров окружающей среды). На основании замеров и данных по установленным фильтрам производились расчеты кратности воздухообмена в соответствии с ГОСТ ИСО 14644. Измерения разностного давления на входе фильтров и на выходе в процессе квалификации позволяет оценить состояние фильтрующих элементов и сделать прогноз на ориентировочный срок эксплуатации. Это

позволяет своевременно сформировать заказ на приобретение необходимых запасных частей и фильтрующих элементов. Такой подход минимизирует риски, снижает эксплуатационные расходы и полностью соответствует основным принципам GEP.

Необходимость внедрения стандарта аналогичного европейскому Good Engineering Practice (GEP) действующего вкуче со стандартом GMP в настоящий период в Республике Казахстан очевидна. На основании стандарта обосновать требования к необходимости некоторых материальных затрат на соответствующее техническое обслуживание оборудования воздухоподготовки инженерным службам всех фармацевтических предприятий Казахстана вышестоящему руководству будет значительно легче.

Результаты: При интегрировании требований GEP с такими системами менеджмента в фармотрасле, как GMP и СМК по стандарту ИСО 9001, повышается эффективность общих подходов в разделе общих практик.

Выводы: Одним из основных показателей проектирования зданий фармацевтического производства является воздухоподготовка и циркуляция воздуха в помещениях производства лекарственных средств, внедрение которых снижает уровень риска качества и способствует основной цели - обеспечения требуемого качества производимых лекарственных продуктов. Принципы GEP должны применяться на протяжении всего жизненного цикла производственных систем, так как будет способствовать улучшению для достижения поставленной цели за счет оптимальных и эффективных решений.

В Казахстане нет действующего стандарта аналогичного европейскому Good Engineering Practice (GEP) действующего вкуче со стандартом GMP.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Спичкий О.Р., Александров А.В, группа компаний ВИАЛЕК журнал "Чистые помещения и производственные среды" 3 / 2011
- 2 ISO 14644-1:1999 "Cleanroom and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness".
- 3 ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию.
- 4 GMP ЕЕС. Правила производства лекарственных средств. 1997.
- 5 Зембаев А.А. «Организация «чистого помещения» в производстве лекарственных средств согласно требованиям стандарта GMP» г. Алматы 2013г. Монография.

REFERENCES

- 1 Spitsky O.R., Alexandrov A.V., VIALEK group of companies journal "Clean rooms and production environments" 3 / 2011 cleanrooms.ru
- 2 ISO 14644-1:1999 "Cleanroom and associated controlled environments — Part 4 Classification of air cleanliness".
- 3 GOST R ISO 14644-4-2002 Clean rooms and associated controlled environments. Part 4: Design, construction and commissioning.
- 4 GMP EEC. Rules for the production of medicines. 1997.
- 5 Azembaev A.A. "Organization of a "clean room" in the production of medicines in accordance with the requirements of the GMP standard", Almaty, 2013. Monograph.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Азембаев Амиркан Аканович – начальник производственно технического отдела, доктор фармацевтических наук, профессор РАЕ, <https://orcid.org/0000-0002-0044-9233>, тел: 87013526847; Email: amirakan@mail.ru

Изотов Александр Александрович – главный инженер АО "Научный центр противомикробных препаратов", <https://orcid.org/0000-0002-4639-3415>, тел:87013722663; Email: izotov962alex@mail.ru

Бекешева Құралай Бақытнұрқызы – начальник отдела качества опытного производства. <https://orcid.org/0000-0001-8133-6654>, тел:87014040206; Email:kuralayaryn02@gmail.com

Таганов Жасур Ибрагимович – главный технолог Опытного производства. <https://orcid.org/0000-0002-2765-785X>, тел:87056664197; Email:taganovjazur@mail.ru