

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств» Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	044-43/ - (2024-2025) Стр. 1 из 16	

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина:	GMP И ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
Код дисциплины:	GMPTChP 4203
Название и шифр ОП:	6B10106 Фармация
Объем учебных часов/кредитов:	150 часов (5 кредитов)
Курс и семестр изучения:	5 курс, 10 семестр
Объем лекции:	5 часов

Шымкент, 2024.

OÑTÛSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)	
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 2 из 16	

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «GMP и технология чистых помещений» и обсужден на заседании кафедры

Протокол № 10 31.05.2024г.

**Заведующая кафедрой технологии лекарств,
доктор фармацевтических наук, профессор**



Сагиндыкова Б.А.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств» Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	044-43/ - (2024-2025) Стр. 3 из 16

Лекция № 1

1. Тема: Надлежащие фармацевтические практики GMP. Нормативная база производства и контроля качества лекарственных средств. Приказ МЗ № ҚР ДСМ-15 от 4 февраля 2021 года. Об утверждении надлежащих фармацевтических практик.

2. Цель: Ознакомить обучающихся с теоретическими основами надлежащей фармацевтической практики. Освоить принципы нормативной базы производства и контроля качества лекарственных средств. Освоить основные принципы приказа Об утверждении надлежащих фармацевтических практик МЗ № ҚР ДСМ-15 от 4 февраля 2021 года.

3. Тезисы лекций:

1. Надлежащие фармацевтические практики GMP.
2. Нормативная база производства и контроля качества лекарственных средств.
3. История создания и развития GMP за рубежом и в РК.
4. Роль международных стандартов для фармацевтической промышленности.
5. Приказ МЗ № ҚР ДСМ-15 от 4 февраля 2021 года. Об утверждении надлежащих фармацевтических практик.
6. Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС и регулирование обращения лекарственных средств на рынке ЕАЭС.

Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов.

Надлежащая производственная практика является той частью управления качеством, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию.

Документация имеет важную роль при создании, управлении, контроле и регистрации всей деятельности, которая непосредственно или опосредовано влияет на все аспекты качества лекарственных препаратов. Существует 2 основных вида документации для выполнения требований и регистрации их соблюдения GMP: регламентирующий – инструкции (указания, требования) и регистрирующий – записи (отчеты). Применяют соответствующую надлежащую практику документального оформления в зависимости от вида документа

Типы регламентирующих документов (руководства и требования): спецификации – документы, содержащие подробные требования, которым соответствуют исходные и упаковочные материалы продукция, использующиеся или получаемые при производстве. Они являются основой для оценки качества лекарственных препаратов. Производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке, методики испытаний – документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии). В этих документах содержатся все инструкции по осуществлению

OÑTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)	
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 4 из 16	

технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, указывают все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости; стандартные операционные процедуры (СОП) – документы, содержащие требования к выполнению определенных операций; протоколы – документы; технические соглашения – соглашения, аутсорсинг.

Типы регистрирующих документов (записи (отчеты)): записи – свидетельства, подтверждающие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям. Записи, относящиеся к конкретной серии, собраны в досье на серию; сертификаты анализа – документы (паспорта, аналитические листки, другие документы), содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации; отчеты – документы, отражающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований вместе с результатами, выводами и рекомендациями.

Впервые правила GMP были сформулированы в США в 1963 году. В 1967 году на 20-й Всемирной ассамблее здравоохранения, проводимой ВОЗ, принята резолюция WHA20.34 «Контроль качества фармацевтической продукции», в которой указано на необходимость скорейшего формулирования правил контроля качества лекарственных средств и внедрения надлежащей производственной практики. В 1969 году на 22-й Всемирной ассамблее здравоохранения принята резолюция WHA22.50 «Контроль качества лекарств», которая рекомендует всем странам-членам ВОЗ принять и применять международные правила производства и контроля качества лекарственных средств.

В 1991 году Европейский союз (ЕС) принял две директивы. Эти директивы изложили надлежащие принципы производства и руководящие принципы для лекарственных препаратов, предназначенных для использования в медицинской и ветеринарной практике.

Эти директивы ратифицированы как неотъемлемая часть государственной системы обеспечения качества лекарственных препаратов в государствах-членах ЕС.

Директивы установили основные принципы GMP – надлежащей фармацевтической практики-по следующим разделам производства лекарственных средств:

1. Управление качеством
2. Персонал
3. Производственные здания и сооружения
4. Документы
5. Производство
6. Контроль качества
7. Работа по договоренности
8. Реклама и отзыв продукта
9. Самоинспекция

В Казахстане с 2009 года начало осуществлять структурное подразделение уполномоченного органа в области здравоохранения (фармацевтический инспекторат) - деятельность по подтверждению соответствия GMP, наряду с экспертами-аудиторами, аккредитованными в области технического регулирования. Для стимулирования внедрения GMP на 2010-2014 годы была принята отраслевая программа по развитию фармацевтической промышленности Республики Казахстан, в рамках которой обучили

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 5 из 16

государственных инспекторов. Сертификация фармацевтических предприятий производилась медленным темпом и в 2015 году были приняты поправки в законодательство в области здравоохранения в части обязательного соблюдения субъектами в сфере обращения лекарственных средств требования GMP Казахстана при производстве лекарственных средств с 2018 года. В 2016 году вступило в силу Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, согласно которому к 2025 году все фармацевтические предприятия должны осуществлять производство лекарственных средств в соответствии с едиными правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Соответствие требованиям GMP является обязательным условием для функционирования фармацевтических производителей лекарственных средств на территории Казахстана и Евразийского экономического союза.

Приказом и.о. министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 утверждены надлежащие фармацевтические практики. В том числе: стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP); стандарт надлежащей клинической практики (GCP); стандарт надлежащей производственной практики (GMP); стандарт надлежащей дистрибьюторской практики (GDP); стандарт надлежащей аптечной практики (GPP); стандарт надлежащей практики фармаконадзора (GVP).

Фармацевтическая промышленность государств – членов ЕАЭС поддерживает высокие стандарты управления качеством при разработке, производстве и контроле лекарственных средств. Система государственной регистрации гарантирует, что все лекарственные средства оценены уполномоченным органом, чтобы обеспечить их соответствие современным требованиям безопасности, качества и эффективности. Система лицензирования производства гарантирует, что вся продукция, разрешенная к применению на территориях ЕАЭС, произведена только производителями, которые имеют соответствующие разрешения (лицензии) и регулярно инспектируются уполномоченными органами с использованием принципов управления рисками для качества. Правила представлены 3 частями и рядом приложений.

- I. Содержит принципы, применимые при производстве лекарственных препаратов.
- II. Охватывает принципы, применимые при производстве активных фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов.
- III. Содержит разделы, в которых разъясняются требования уполномоченных органов ЕАЭС, связанные с правилами надлежащего производства лекарственных средств.

4. Иллюстративный материал: презентация.

5. Литература: см.приложение 1.

6. Контрольные вопросы:

1. Дайте определение понятия GMP. Перечислите основные требования GMP.
2. Какие виды документации применяются в производственной практике?
3. Какие документы относятся к регламентирующим документам? Какова роль данных документов в контроле качества производства?
4. Проведите анализ мирового опыта формирования GMP.
5. Раскройте основные этапы развития GMP в Казахстане.
6. Определите роль GMP в цепочке обеспечения качества.

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)	
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 6 из 16	

7. Какие основные части правил GMP ЕАЭС вы знаете?

Лекция № 2

1. Тема: Чистые помещения. Стандарты классификации чистых помещений. Области применения чистых помещений.

2. Цель: Ознакомить обучающихся с теоретическими основами чистых помещений, а также стандартами классификации чистых помещений, области применения чистых помещений.

3. Тезисы лекций:

1. Чистые помещения. История чистых помещений.
2. Стандарты классификации чистых помещений в фармацевтической промышленности.
3. Международные стандарты по чистым помещениям.
4. Руководство Европейского Союза по надлежащей практике производства.
5. Руководство по стерильным лекарственным средствам, производимым по асептической технологии.
6. Области применения чистых помещений.

Чистое помещение или чистая зона — это пространство, в котором контролируется концентрация аэрозольных частиц и которое построено и используется для того, чтобы минимизировать попадание, генерацию и удержание загрязнений, и в котором контролируются такие параметры, как температура, влажность, перепад давления.

В производстве лекарственных средств решающее значение может иметь любой из трех загрязняющих факторов: биологические микроорганизмы, аэрозольные частицы, химические загрязнения. При проектировании чистых помещений для фармацевтической отрасли используется весь спектр требований, изложенных в группе ГОСТов ISO 14644. Освещение, температурный режим, влажность и воздушный баланс приточно-вытяжной вентиляции должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного негативного влияния ни на лекарственные средства в процессе их изготовления, ни на правильность работы оборудования. В фармацевтической промышленности используются системы чистых помещений, включающие в себя комнаты различных классов чистоты, предназначенные для различных этапов производственного процесса. Планировка помещений должна соответствовать логической последовательности производственных операций и требованиям по чистоте, сводить к минимуму возможность смешивания различных лекарственных средств или их компонентов, перекрестного загрязнения. Важнейшим показателем технического уровня исполнения чистого помещения является уровень интеллекта системы управления.

Эволюция чистых помещений началась, по меркам истории, совсем недавно: в девятнадцатом веке. В ее основу легли научные труды великих Луи Пастера, глубоко изучавшего микроорганизмы и способы борьбы с ними, немецкого микробиолога

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств» Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	044-43/ - (2024-2025) Стр. 7 из 16

Роберта Коха, открывшего туберкулезную палочку, Эрнста фон Бергмана и Джозефа Листера – создателей хирургической асептики и антисептики.

Настоящий прорыв в развитии чистых помещений произошел, благодаря двум событиям: изобретению в 40-е годы XX века HEPA фильтра, и взятию под контроль воздушных потоков, циркулирующих в помещениях за счет улавливания до 99,975% частиц; разработка вентиляционных систем, направляющих воздушные потоки в заданном направлении, обеспечила эффективный воздухообмен.

Турбулентный период. Дебют производственных чистых помещений состоялся в начале 40-х годов прошлого столетия в США, на заводах General Electric, где производили миниатюрные шариковые подшипники для гироскопов. Потоки воздуха в них имели разные направления, а стеновые панели были выполнены из нержавеющей стали. Персонал, облаченный в защитный костюм, находился вне чистой зоны, откуда управлял техническим процессом. В 1960 году корпорация Millipore Corporation создала чистое помещение с фарфоровыми стенами, а компания Armour Research Foundation сконструировала aerosoloscope – первый в мире электронный счетчик аэрозольных частиц.

Ламинарная эра. Принципиально новый этап в развитии чистых помещений тесно связан с именем Уиллиса Уитфилда – сотрудника Sandia Laboratories в Альбукерке: именно этот человек решил проблему поддержания чистоты воздуха в помещениях, предназначенных для технологических процессов ядерного производства. Его конкретной заслугой является предложение сформировать однонаправленный поток воздуха в чистой зоне от поверхности, состоящей из HEPA фильтров не частично, как это было принято ранее, а полностью. В конце 70-х годов создаются первые чистые зоны, изоляторы, кластеры. А в 80-х годах прошлого века на рынок чистых технологий вышли ULPA фильтры с КПД 99,999% улавливания частиц. И это – начало новейшего периода чистых помещений.

Исходя межгосударственным стандартом ГОСТ ISO 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды», в фармацевтической промышленности при производстве лекарственных средств выделяются 4 типа чистых зон в зависимости от допустимого содержания аэрозольных частиц:

А — локальная зона, предназначенная для проведения важнейших производственных процессов в асептических условиях, при которых не допустим риск загрязнения и заражения продукции контаминантами. К подобным зонам относят: зоны вскрытия, наполнения, укупорки ампул; зоны с флаконами и ампулами, находящимися в открытом состоянии и т.п. Именно поэтому в зоне А действуют самые высокие требования к чистоте воздушного пространства, включая обязательное наличие однонаправленного воздушного потока. Скорость ламинарного нисходящего потока в данной зоне – от 0,36 до 0,54 м/с.

В — локальная зона, окружающая зону А, предназначена для асептического производства и подготовки. Требования к чистоте воздушного пространства менее строгие, нежели в зоне А: разрешается до 3520 частиц размером 0,5 мкм в оснащенной зоне и 352 000 в эксплуатируемой.

С – зона для осуществления производственных процессов, связанных в основном с изготовлением жидких лекарственных средств, при которых риск загрязнения воздушного пространства менее критичен для конечного продукта, к примеру, в данных

OŃTŪSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «OŃTŪSTIK Qazaqstan medicina akademiasy» AQ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)	
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 8 из 16	

помещениях происходит приготовление растворов, либо происходит упаковка препаратов по технологии «выдувание-наполнение-герметизация».

D — зона, в которых выполняются менее ответственные стадии изготовления стерильных препаратов преимущественно в твердой форме, приготовления растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего наполнения либо проводятся работы с материалами после мойки. В данном случае отсутствуют четкие требования относительно числа взвешенных частиц в воздушном пространстве.

Ранее работа по стандартизации и разработке руководств, связанная с технологией чистых помещений, производилась почти исключительно организациями разных стран и привело к появлению более чем 350 национальных стандартов и руководств. В этой связи стала очевидной необходимость гармонизации стандартов чистых помещений на международном уровне.

ISO (Международная организация по стандартизации) и CEN (Европейский комитет по стандартизации) — движущие силы международной технической стандартизации.

В области технологии чистых помещений международная стандартизация ведется усилиями двух органов:

- на европейском уровне — CEN;
- на общемировом уровне — ISO.

Первый шаг в направлении международной стандартизации в области технологии чистых помещений и контроля загрязнений был сделан в 1990 году — был организован Европейский технический комитет CEN/TC 243 «Технология чистых помещений». Его оперативная работа была оценена международным сообществом специалистов, работающих в области контроля загрязнений. Организация ISO в 1993 году создал Международный технический комитет ISO/TC 209 «Чистые помещения и связанные с ними среды с регулируемыми параметрами».

Асептическое производство. Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки проводится в производственной среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, осуществляют в рабочей зоне класса A с производственной средой класса B. Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, проводится в производственной среде класса C. Если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и производство продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса A с производственной средой класса B.

При выполнении асептических процессов необходимо часто проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластин. Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга следует учитывать при проведении обзора записей производства серии (досье на серию) для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций следует проводить мониторинг поверхностей и персонала. Следует также проводить дополнительный микробиологический мониторинг

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств» Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	044-43/ - (2024-2025) Стр. 9 из 16	

вне технологического процесса (например, после валидации систем, очистки и дезинфекции)

Чистые помещения создаются и используются в медицине, фармакологии, на предприятиях электронной промышленности, а также для научных исследований.

4. Иллюстративный материал: презентация.

5. Литература: см.приложение 1.

6. Контрольные вопросы:

1. В чем заключается основной принцип чистых помещений?
2. Перечислите типы чистых зон.
3. Определите основные требования чистых зон по классам.
4. Дайте сравнительную характеристику на этапы развития чистых помещений.
5. Определите роль международных стандартов в создании чистых помещений.
6. Как организуют рабочий процесс в асептическом производстве?

Лекция № 3

1. Тема: Проектирование чистых помещений и чистых помещений вспомогательного назначения.

2. Цель: Ознакомить обучающихся с основами проектирования чистых помещений и чистых помещений вспомогательного назначения.

3. Тезисы лекций:

1. Проектирование турбулентно-вентилируемых чистых помещений и чистых помещений вспомогательного назначения.
2. Проектирование чистых помещений с однонаправленным воздушным потоком и устройства с очисткой воздуха.
3. Конструкционные материалы и отделка поверхностей.

Принципы организации вентиляции в чистых помещениях с турбулентным потоком воздуха такие же, как и в большинстве обычных помещений с кондиционированием воздуха. Воздух в них подается системой кондиционирования через установленные на потолке воздухораспределители. Воздушные потоки вокруг него распространяются в различных направлениях и являются турбулентными. Турбулентно-вентилируемые чистые помещения называют ещё «чистыми помещениями с неоднаправленным воздушным потоком».

Уровень чистоты воздуха в турбулентно-вентилируемом чистом помещении приблизительно можно определить с помощью следующего уравнения:

Концентрация аэрозольных загрязнений (частиц/м³) = число частиц (или бактерий), генерируемых в минуту/ объем подаваемого воздуха (м³/мин).

OÑTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)	
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 10 из 16	

Рядом с основными чистыми помещениями, в которых располагается производство, должны быть и другие чистые помещения вспомогательного назначения. Их количество и типы могут меняться в зависимости от того, какой продукт производится в комплексе чистых помещений, и от сложности поставленной задачи. Комплексы чистых помещений могут включать дополнительные чистые помещения для подготовки материалов, необходимых для производственного участка. Для них тоже могут потребоваться дополнительные помещения типа раздевалок, промежуточных складов и передаточных шлюзов.

Однонаправленный поток воздуха используется в чистых помещениях в тех случаях, когда в них требуется обеспечить низкие концентрации частиц или микроорганизмов. Такой тип чистых помещений раньше был известен под названием «чистые помещения с ламинарным потоком», причем оба названия описывают характер движения воздуха. Воздушный поток движется через весь объем помещения в одном направлении, горизонтальном или вертикальном, с равномерной скоростью, обычно равной 0,3-0,5 м/сек.

Устройства с дополнительной очисткой воздуха используют в чистых помещениях для того, чтобы получить воздух более высокого качества для подачи непосредственно на критические участки, где изделия и процессы открыты для воздействия загрязнений. Эти устройства широко используются для турбулентно вентилируемых чистых помещений.

Состояние поверхностей чистого помещения может оказывать существенное влияние на чистоту производимых в нем продуктов. Поэтому материалы, используемые в конструкциях чистых помещений, должны выбираться с учетом того, что они не будут генерировать частицы или другие загрязнения, которые смогут загрязнить продукт. Для достижения этих целей материалы должны:

- легко поддаваться очистке и там, где это необходимо, быть стойкими к воздействию воды, моющих и дезинфицирующих средств;
- быть прочными, не выделять частицы и быть химически инертными;
- при необходимости обладать антистатическими свойствами.

Строительство чистых помещений также требует, чтобы материалы, применяемые при строительстве, обеспечивали герметичность конструкций. Эти свойства должны сохраняться в течение всего срока эксплуатации чистого помещения. Чтобы обеспечить выполнение этих условий, следует рассмотреть различные типы материалов, соответствующих перечисленным требованиям, а также характерные свойства конструкций.

Все компоненты, используемые в конструкциях чистого помещения, должны удовлетворять действующим строительным нормам и правилам, касающимся требований пожарной безопасности, теплоизоляции, защиты от шума, электрических сопротивлений, виброизоляции и статических нагрузок. Эти строительные требования изложены в национальных стандартах, нормах и правилах.

4. Иллюстративный материал: презентация.

5. Литература: см.приложение 1.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств» Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	044-43/ - (2024-2025) Стр. 11 из 16	

6. Контрольные вопросы:

1. Определите принципы проектирования турбулентно-вентилируемых чистых помещений?
2. Определите применение чистых помещений вспомогательного назначения?
3. В чем заключается принцип проектирования чистых помещений с однонаправленным воздушным потоком?
4. Какие требования предъявляются конструкционным материалам и отделке поверхностей в чистых помещениях?

Лекция № 4

1. Тема: Чистые помещения. Испытания и мониторинг чистых помещений.

2. Цель: Ознакомить обучающихся основным принципам испытания и мониторинга чистых помещений.

3. Тезисы лекций:

1. Чистые помещения. Принципы испытания чистых помещений. Испытания чистого помещения.
2. Зависимость измерений от типа чистого помещения и от его состояния.
3. Периодичность измерений и демонстрация соответствия классу чистоты.
4. Мониторинг чистых помещений.

Испытания чистого помещения необходимо провести когда чистое помещение уже построено и готово к передаче или когда уже эксплуатируется и запускается вновь после модернизации (которая могла повлиять на контролируемые параметры загрязнений). Эти испытания проводятся, чтобы убедиться в том, что чистое помещение работает должным образом и соответствует классу чистоты, заложенному в проекте. Также, чтобы определить первоначальные значения характеристик чистого помещения, которые могут приняты за «реперные точки».

Для подтверждения того, что чистое помещение работает в нормальном режиме, необходимо соблюдать следующие принципы:

- Воздух подается в чистое помещение в количестве, достаточном для разбавления или удаления образующихся в нем загрязнений.
- Воздух внутри комплекса чистых помещений движется от чистых участков к менее чистым, в результате перемещение загрязненного воздуха сводится к минимуму.
- Воздух, подаваемый в чистое помещение, такого качества, что он не увеличивает уровень загрязнения в чистом помещении.
- Движение воздуха внутри чистого помещения должно гарантировать, что в чистом помещении не образуется зон с высокими концентрациями загрязнений.

Последовательность испытания чистого помещения: подача и выдача воздуха должно соответствовать норме, контроль движения воздуха между участками, контроль течей установленных фильтров, контроль течей через ограждающие конструкции, контроль

OŃTŪSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)	
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 12 из 16	

движения воздуха внутри чистого помещения, концентрация аэрозолей и микроорганизмов, дополнительные тесты.

Измерения могут проводиться в различных функциональных состояниях чистого помещения: построенном, оснащённом, функционирующем. Методики измерений в каждом из трех перечисленных состояний чистого помещения в основном совпадают. Выбор испытаний, проводимых в чистом помещении, зависит от вида примененного в нем воздушного потока: однонаправленного, турбулентного или смешанного.

На протяжении всего периода эксплуатации чистого помещения его рабочие параметры необходимо поддерживать на заданном уровне и контролировать соответствие помещения его классу чистоты. Испытания чистого помещения надо проводить регулярно, причем в чистых помещениях более высокого класса измерения должны проводиться чаще.

Периодичность и типы испытаний задаются стандартом. В чистых помещениях высокого класса, где уровень чистоты – основной показатель жизнеспособности технологического процесса, могут понадобиться дополнительные измерения или мониторинг. Наиболее часто для мониторинга выбираются следующие параметры:

- перепад давления;
- концентрация аэрозольных частиц;
- концентрация частиц-носителей микроорганизмов – в случае, если это необходимо.

4. Иллюстративный материал: презентация.

5. Литература: см.приложение 1.

6. Контрольные вопросы:

1. Основные понятие о чистых помещениях.
2. Назовите основные принципы испытания чистых помещений
3. Сформулируйте последовательность испытания чистого помещения.
4. В чем заключается суть измерений и демонстрация соответствия классу чистоты?
5. Определите параметры часто выбираемые для мониторинга чистых помещений.

Лекция № 5

1. Тема: Системы подготовки воздуха и воды в фармацевтических предприятиях. Фильтры для очистки воздуха.

2. Цель: Ознакомить системами подготовки воздуха и воды в фармацевтических предприятиях. Изучить особенности фильтров для очистки воздуха.

3. Тезисы лекций:

1. Системы подготовки воздуха и воды в фармацевтических предприятиях.
2. Контроль движения воздуха между чистыми помещениями и внутри них.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИАСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств» Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	044-43/ - (2024-2025) Стр. 13 из 16	

3. Классификация фильтров для очистки воздуха.
4. Контроль дефектов установленных фильтров.
5. Контроль количества микроорганизмов.

В чистое помещение должен подаваться достаточный объем чистого воздуха, для того чтобы разбавить или удалить загрязнения, образующиеся в нем. В турбулентно вентилируемом чистом помещении класс чистоты непосредственно связан с расходом воздуха: чем больше в заданное время подается воздуха, тем чище в помещении воздушная среда. В помещении с однонаправленным потоком воздуха класс чистоты зависит от скорости подаваемого воздуха. Чтобы обеспечить постоянное перемещение воздуха от более чистых к менее чистым, между этими участками должен поддерживаться положительный перепад давления. Для этого можно использовать приборы, которые делятся на несколько групп:

- насадки для измерения объемов подаваемого воздуха;
- анемометры для измерения скорости воздуха (крыльчатый анемометр, термоанемометры).

Для измерения перепадов давления между помещениями требуются манометры, способные регистрировать величину разности давлений в диапазоне 0-60 Па. Обычно для этих целей используют наклонный, мембранный или электронные манометры.

Для того чтобы, показать что чистое помещение функционирует правильно, необходимо продемонстрировать отсутствие инфильтрации в него загрязнений из более загрязненных соседних помещений. Загрязнения в виде аэрозольных частиц могут поступать в чистое помещение извне через двери и люки, через отверстия и щели в стенах, потолке и в других структурных элементах чистого помещения. Для контроля инфильтрации воздуха необходимо проверить, в нужном ли направлении идет воздух через открытую дверь или щели, расположенные по периметру дверного проема. Для этого пускают дым и наблюдают за движением воздуха. Используемые для тестирования дым или аэрозоль необходимо распылить снаружи чистого помещения.

Контроль воздушных потоков внутри чистого помещения является частью гарантии качества функциональности чистого помещения. Необходимо проверить, достаточно ли движение воздушных потоков внутри чистого помещения для того, чтобы обеспечить разбавление или удаление аэрозольных загрязнений и предотвратить их накопление.

Существует несколько методов, которые могут использоваться для визуализации воздушного потока в чистом помещении. Они могут быть разделены на следующие группы:

- стримеры (указатели направления потока),
- струи дыма или частиц,
- измерение скорости и направления движения воздуха.

Все воздушные фильтры классифицируют по назначению (общего назначения, грубой и тонкой очистки, специального назначения) и эффективности (высокой очистки – HEPA фильтры и сверхвысокой очистки – ULPA фильтры).

Для того чтобы гарантировать удаление из подаваемого в чистое помещение воздуха частиц и микроорганизмов, воздух должен фильтроваться. До начала 80-х годов

OÑTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)	
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 14 из 16	

для фильтрации воздуха в чистых помещениях применялись HEPA фильтры, минимальная эффективность которых составляет примерно 99,7% для частиц размером 0,3мкм. Современное производство интегральных схем достигла уровня применения более эффективных, ULPA фильтров, эффективность данных фильтров могут достигать 99,999% для частиц размером 0,1-0,2 мкм. Конструкция и принцип работы этих фильтров аналогичны фильтрам HEPA.

После изготовления высокоэффективных фильтров для определения эффективности фильтрации проводят их испытания с помощью тестового аэрозоля. Для этого разработано несколько стандартов: стандарт 282, Eurovent 4/4, рекомендации IEST, Европейский стандарт EN 1822.

Самый важный тест для гарантирования функциональности нормально, является определение количества взвешенных в воздухе частиц. Для определения размеров и количества частиц в воздухе чистых помещений используются счетчики аэрозольных частиц. Они определяют количество и размер взвешенных в воздухе частиц размером 0,1-10 мкм, скорость пробоотбора составляет 28 л/мин. В чистых помещениях высокого класса, используется непрерывный мониторинг чистоты воздуха, методом последовательного или одновременного пробоотбора.

В биологических чистых помещениях, в производстве фармацевтических препаратов, медицинских изделий наряду с частицами воздуха необходимо контролировать количество микроорганизмов. Обычно, единственным источником загрязнения в чистом помещений является – персонал. Обычно в чистом помещений берут отбор пробы воздуха, пробы с поверхностей, а также отбор микробиологических проб у персонала.

4. Иллюстративный материал: презентация.

5. Литература: см.приложение 1.

6. Контрольные вопросы:

1. Раскройте особенности системы подготовки воздуха и воды в фармацевтических предприятиях.
2. Определите особенности контроля движения воздуха между чистыми помещениями и внутри них.
3. Какие виды фильтров для очистки воздуха применяются в чистых помещениях?
4. Каким образом осуществляется контроль дефектов установленных фильтров?
5. Каким образом осуществляют контроль количества микроорганизмов в чистом помещений?

Приложение 1

Литература:

Электронные ресурсы, включая, но не ограничиваясь	Электронный ресурс: 1. УМКД дисциплины размещен на образовательном портале 2. Сағындықова Б.А., Анарбаева Р.М. Дәрілердің дәріханалық технологиясы [Электронный ресурс]: оқулық / Сағындықова Б.А., Анарбаева Р.М. –
---	--

ими: базы данных, анимации симуляторы, профессиональные блоги, веб-сайты, другие электронные справочные материалы (например, видео, аудио, дайджесты)	Электрон.текстовые дан. (6,01 МБ). – Шымкент: ОҚМА. – 2018. – 513 б. эл. опт. диск (CD-ROM). 3. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс]: учебник / под ред. И. И. Краснюка. – Электрон. текстовые дан. (47,6 МБ). - М.: Издательская группа "ГЭОТАР- Медиа", 2011. - 656 с. эл. опт. диск (CD-ROM). 4. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: Учебник. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Т.В. Денисова, В.И. Складенко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 656 с. - ISBN 978-5-9704-3527-4. http://rmebrk.kz/book/1173734 5. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине: Учебное пособие. / А.И. Сливкин, И.И. Краснюк, А.С. Беленова, Н.А. Дьякова; Под ред. И.И. Краснюка. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 560 с. - ISBN 978-5-9704-3834-3. http://rmebrk.kz/book/1173735 Интернет ресурс: 1. Меньшугина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., Гордиенко М.Г., Гусева Е.В., Троянкин А.Ю. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. -Т.2. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. - 480 с. https://vk.com/doc229684649_441671126?hash=e0fZH4p1iGlzEbAphSpmzyzcXUQDL9I8O5jTuEcjMo 2. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022167#z14 3. Фармакопея Евразийского экономического союза ЕАЭС https://adilet.zan.kz/rus/docs/H20EK000100
Электронные учебники	Сағындықова Б.А., Анарбаева Р.М. Дәрілердің дәріханалық технологиясы [Электронный ресурс]: оқулық / Сағындықова Б.А., Анарбаева Р.М. – Шымкент.: ОҚМА. – 2018. – 513 б. https://e-lib.skma.edu.kz/genres/genre-2/category-8/117
Лабораторные физические ресурсы	
Специальные программы	
Журналы (электронные журналы)	Обзоры, лекции периодических изданий 1. Научный информационно-аналитический журнал «Фармация Казахстана» http://pharmkaz.kz/glavnaya/ob-izdani/ 2. Научно-практический рецензируемый журнал «Фармация и фармакология» https://www.pharmpharm.ru/jour/index 3. Научно-практический журнал «Фармация» https://pharmaciyajournal.ru/ 4. Ежемесячный научно-технический и производственный журнал «Химико-фармацевтический журнал» http://chem.folium.ru/index.php/chem/about
Литература	основная: 1. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Т.1: учебник: в 2-х томах / под ред. И.И. Краснюка [и др.]. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2020. - 352 с. 2. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Т.2: учебник: в 2-х томах / под ред. И.И. Краснюка [и др.]. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2022. - 448 с. 3. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник / под ред. И.И. Краснюка [и др.]. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2018. - 656 с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра «Технология лекарств»	044-43/ - (2024-2025)
Лекционный комплекс «GMP и технология чистых помещений»	Стр. 16 из 16

	<p>4. Тихонова С.А., Жетерова С.К., Затыбекова А.К. Методические рекомендации к практическим занятиям по технологии гомеопатических препаратов: методические рек. для студ. фарм. вузов и фак. - Алматы: Эверо, 2016. - 140 с.</p> <p>5. Организационные и управленческие основы надлежащих практик: учебник / К.Д. Шертаева, О.В. Блинова. – Жасулан 2022</p> <p>дополнительная:</p> <p>1. Государственная Фармакопея Республики Казахстан 2.0. – 2-е изд. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2015. – Т.1. – 720 с.</p> <p>2. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.2. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009 – 804 с.</p> <p>3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. – Т.3. – 872 с.</p> <p>4. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине: учебное пособие / под ред. И. И. Краснюка. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. - 560 с.</p> <p>5. Лойд В. Аллен. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов учеб. пособие- М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014. - 512 с.</p>
--	---