

# *Мультимедийный курс «Оборудование и технологии фармацевтического производства»*



## *Лекция 15*

### *Системы водо- и воздухоподготовки*

Атмосферный воздух всегда содержит большое количество **загрязнений** различного типа:

- частицы пыли,
- микроорганизмы,
- молекулярные газообразные примеси.

Диспергированные в воздухе они представляют из себя аэрозольные частицы или аэрозоли.

**Аэрозоли** бывают как **природного происхождения**, например, при эрозии почвы, так и **техногенного характера**, связанные с промышленными и автомобильными выбросами и пр.

В одном кубическом метре атмосферного воздуха может содержаться от 10 млн до 10 млрд частиц с размером более 0.5 мкм.

Концентрация микроорганизмов в воздухе может достигать до 1000 КОЕ/м<sup>3</sup>.

# Требования к воздуху

*На основе определенных характеристик воздуха GMP ВОЗ “Sterile pharmaceutical products” делит помещения на 4 класса чистоты А, В, С и D.*

# Система классификации воздуха при производстве стерильной продукции

Класс зоны	Максимально допустимое число частиц в 1 м <sup>3</sup> воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

Рекомендуемые предельные значения микробного загрязнения  
(средние значения)

Класс зоны	Рекомендуемые предельные значения микробного загрязнения (средние значения)			
	в воздухе, КОЕ /м <sup>3</sup>	седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч	контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

# Классификация фильтров для очистки воздуха

**Фильтр для очистки воздуха** (воздушный фильтр) представляет собой устройство, в котором при помощи фильтрующего материала осуществляется отделение частиц от фильтруемого воздуха. Под **фильтрующим материалом** понимается материал, предназначенный для улавливания аэрозольных частиц из воздуха.

Все воздушные фильтры классифицируют **по назначению и эффективности.**

**По назначению** фильтры бывают:

- фильтры общего назначения;
  - фильтры грубой очистки;
  - фильтры тонкой очистки;
  - фильтры специального назначения, которые обеспечивают особые требования к чистоте воздуха, в том числе для чистых помещений:
- фильтры высокой эффективности – HEPA-фильтры;
  - фильтры сверхвысокой эффективности – ULPA-фильтры.

**HEPA-фильтр** расшифровывается как High Efficiency Particulate Air – высокоэффективный фильтр для очистки воздуха от частиц.

**ULPA-фильтр** – как Ultra Low Penetration Air, т.е. сверхвысокоэффективный фильтр.

**Под эффективностью фильтра E (%)**  
понимается характеристика фильтра или  
фильтрующего материала, равная  
процентному отношению разности  
концентрации частиц до фильтра  $N_D$  и после  
фильтра  $N_P$  к концентрации частиц до  
фильтра  $N_D$ :

$$E = \frac{N_D - N_P}{N_D} \cdot 100$$

**По эффективности фильтры общего назначения** делятся на 9 классов от G1 до F9 в соответствии с **ГОСТ Р 51251-99** и **ГОСТ Р EN 779-2007** (аналог Евростандарта EN779 2002).

Высокоэффективные и сверхвысокоэффективные фильтры подразделяются на классы от H10 до H14 и от U15 до U17, соответственно, по проекту **ГОСТ Р EN 1822-1-2010** (аналог Евростандарта EN 1822).

**Для фильтров грубой очистки эффективность** определяется по фильтрации синтетической пыли с крупными частицами (более 5 мкм). Под синтетической пылью понимается, например, пыль от полимеров, красителей и др.

**Эффективность фильтров тонкой очистки** определяется по атмосферной пыли, включая мелкие частицы размером (менее 1 мкм).

**Эффективность высоко- и сверхвысокоэффективных фильтров** определяется по пыли с особо мелкими частицами (~ от 0,1 до 0,5 мкм).

# Классификация воздушных фильтров общего назначения и фильтров специального назначения

Группа фильтров	Класс фильтра	Средняя эффективность, E, %
Грубой очистки	G1	менее 65
	G2	от 65 до 80
	G3	от 80 до 90
	G4	свыше 90
Тонкой очистки	F5	от 40 до 60
	F6	от 60 до 80
	F7	от 80 до 90
	F8	от 90 до 95
	F9	свыше 95
Высокой эффективности HEPA	H10	85
	H11	95
	H12	99.5
	H13	99.95
	H14	99.995
Сверхвысокой эффективности ULPA	U15	99.9995
	U16	99.99995
	U17	99.999995

Фильтры грубой очистки класса G1 очищают приточный воздух от крупной (более 10 мкм) пыли, искр, от сварки, волокнистой пыли, жировых паров, песка [3]. Фильтры класса G2 чистят от мелкозернистого песка, каменноугольной и цементной пыли, летучей золы, текстильных волокон. Фильтры класса G3 используют для очистки от пыли угольных шахт и металлургических заводов, пыльцы и пуха растений. Фильтры класса G4 применяются при очистке от масляных аэрозолей, тумана, пыли с частицами размером более 2 мкм.

Фильтры тонкой очистки класса F5 предназначены для улавливания пыли красителей, конденсационного тумана кислот и щелочей. Фильтры класса F6 очищают от бактерий, природного и смоляного тумана, аэрозолей химических производств, пыли при шлифовке. Фильтры класса F7 могут применяться для очистки воздуха от пыли летучей золы, мутности. Фильтры класса F8 способны удерживать масляный туман, обычную атмосферную пыль, порошковую краску (полимерную). Фильтры класса F9 используются для улавливания сварочного дыма, мелкой атмосферной пыли.

Фильтры высокой (HEPA) и сверхвысокой (ULPA) эффективности применяются: либо в системах вентиляции чистых помещений разных классов, либо в оборудовании, внутри которого необходимо поддерживать определённую чистоту воздуха, например, изоляторы, ламинарные шкафы.

В полупроводниковой промышленности, где требуется очень высокий уровень чистоты, используются ULPA-фильтры.

Для целей фармацевтического, микробиологического производства, в медицинских учреждениях (хирургических и родильных блоках, реанимационных палатах, рентгеновских кабинетах и т.д.) достаточно ставить HEPA-фильтры.

По конструктивному исполнению основными типами воздушных фильтров, использующихся для подготовки воздуха в чистых помещениях фармацевтических предприятий, являются:

- **панельные фильтры:**
  - ✓ ячейковые сетчатые плоские типа ФяВБ, ФяУБ и ФяРБ (класса G2 – G4);
  - ✓ ячейковые плоские типа ФяП (класса G2 – G3)
  - ✓ ячейковые гофрированные типа ФяГ (класса G3 – G4);
- **карманные:**
  - ✓ карманные типа ФяК (класса G3 – G4, F5 – F9);
  - ✓ карманные ионообменные типа ИФК (класса F5);

- **складчатые фильтры:**
- ✓ ячейковые складчатые типа ФяС-F (класса F6 – F9);
- ✓ ячейковые складчатые сорбционные (угольные) типа ФяС-C (класса F8 – F9);
- ✓ ячейковые складчатые компактные типа ФяС-K (класса F6 – F9);
- ✓ высокоэффективные ячейковые складчатые НЕРА-фильтры типа ФяС (класса H10 – H14).

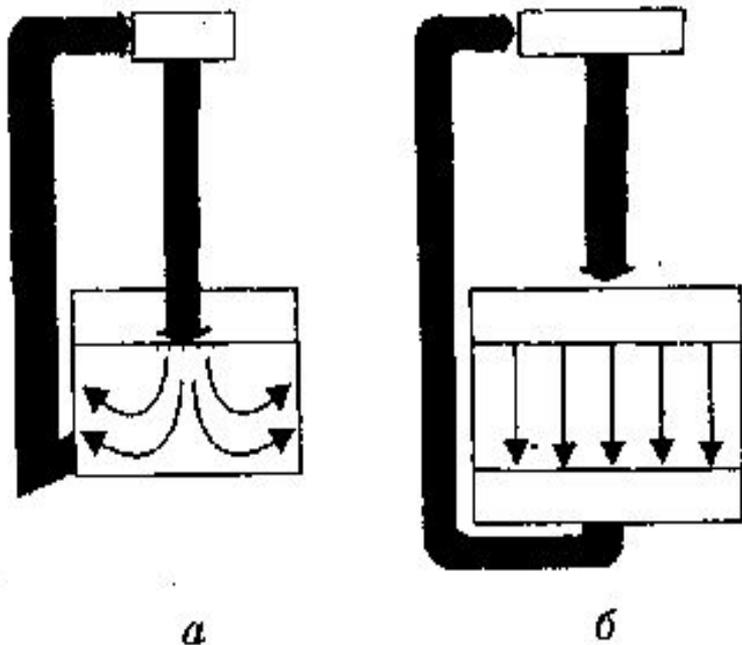
Практически все фильтры представляют собой фильтрующий материал, герметично закреплённый на каркасе, изготовленном из различных материалов: металла, пластика или МДФ (Medium Density Fiberboard – древесноволокнистая плита средней плотности).

Герметизация по периметру осуществляется специальными герметизирующими материалами, например, полиуретаном.

*Ячейковые плоские фильтры типа ФяП класса G3 [6] состоят из рамки, изготавливаемой из картона или оцинкованной стали, внутри которой уложен объёмный фильтрующий материал, опирающийся со стороны выхода воздуха на каркасную сетку. Данный тип фильтра не подлежит регенерации.*



# Обеспечение производственных помещений чистым воздухом



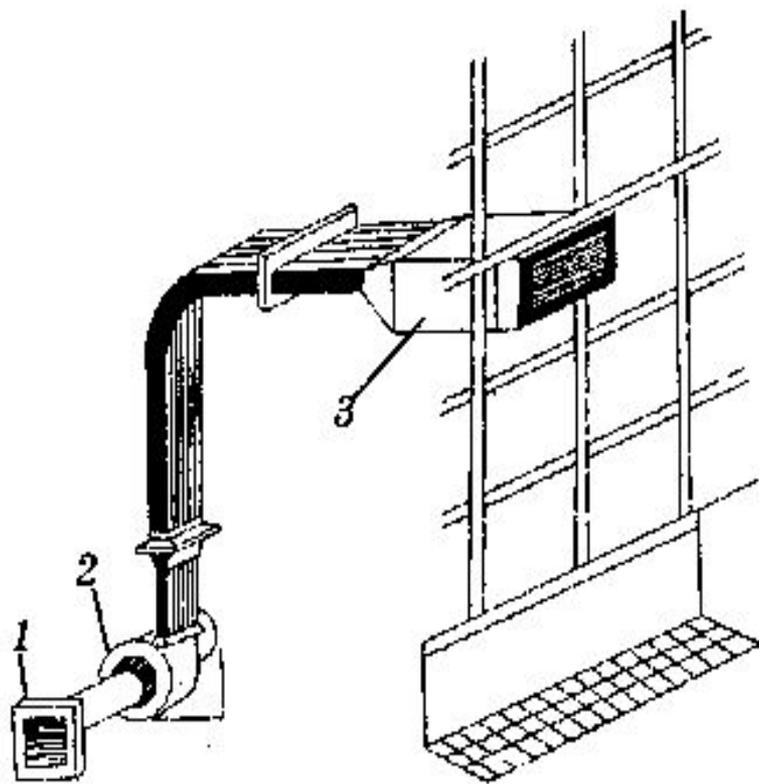
*Турбулентный поток (а) –  
1000 част/л*

*Ламинарный поток (б) – в  
100 раз меньше по всему  
объему*

*Две системы:*

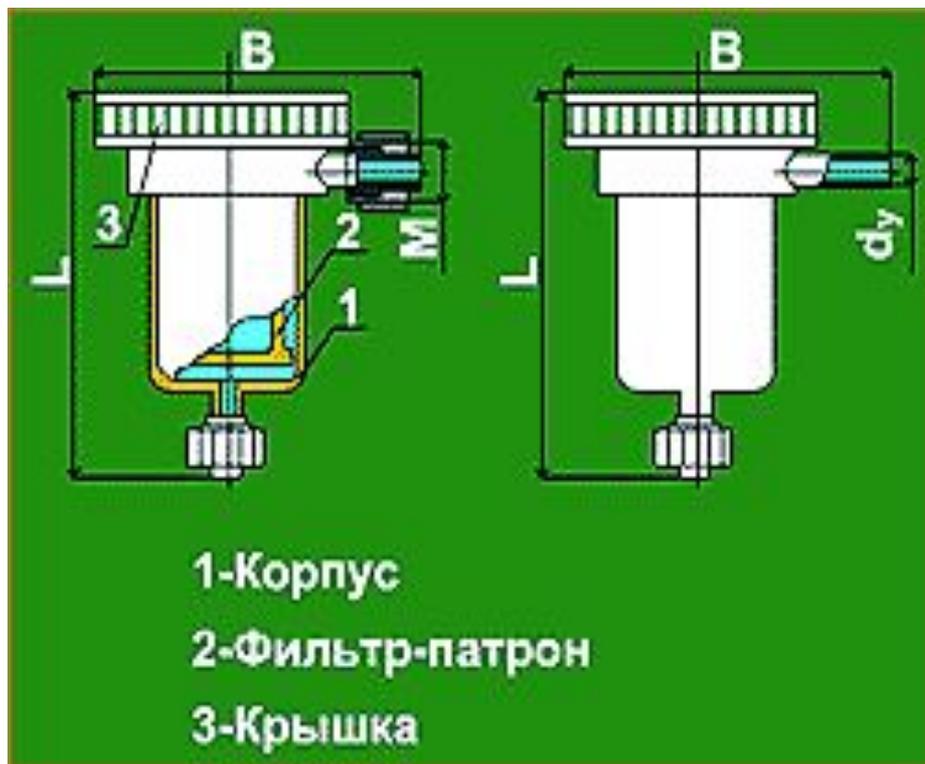
- Вертикальный ламинарный  
поток – 0.3 м/с*
- Горизонтальный  
ламинарный поток 0.45 м/с*

# Установка для фильтрации и стерилизации воздуха



- 1 – фильтр глубокой очистки
- 2 – вентилятор
- 3 – фильтр тонкой очистки

# ФИЛЬТРЫ ТОНКОЙ ОЧИСТКИ ПАРОСТЕРИЛИЗУЕМЫЕ (ФТОПАС)



Фильтр состоит из корпуса с герметичной крышкой и размещенного внутри него фильтрующего патрона, изготовленного из полимерного биологически инертного материала с гидрофобными свойствами

- *Предназначены для стерилизации газовых сред, используемых в технологических процессах в микробиологической, медицинской, фармацевтической и других смежных отраслях промышленности*
- *В АООТ "Биохиммаш", ИФР АН РФ и на Покровском БХЗ фильтры были установлены на линиях аэрации и выхлопа в ферментационных установках для суспензионного культивирования растительных клеток: женьшеня, макротомии, воробейника и др.*

Согласно российской нормативной документации существуют фармакопейные статьи на:

- воду ангро – ФС 42-2619-97 «**Вода очищенная**» и ФС 42-2620-97 «**Вода для инъекций**»;
- воду в упаковке – ФС 42-213-96 «**Вода для инъекций в ампулах**» и ФС 42-2998-99 «**Вода для инъекций во флаконах**».

# Типы воды, используемой для фармацевтических нужд

- **вода обессоленная и обеззараженная** (аппараты с электрическими парогенераторами для стерилизации растворов, медицинской посуды и инструментария);
- **«вода очищенная»** ФС 42-2619-97 или фармакопейная (оборудование, для охлаждения и промывки медицинской посуды и инструментария) - *Purified Water*;
- **«особо чистая вода»** - (*High Purified Water*)
- **"вода для инъекций"** ФС 42-2619-97 (оборудование для приготовления лекарственных форм) *Water for Injections*.

- **Очищенную воду** получают из воды, удовлетворяющей питьевым нормам. Она должна удовлетворять нормам по общему органическому углероду (ТОС) и по электропроводности.
- **Воду для инъекций** получают из воды, удовлетворяющей нормам питьевой воды, Такая вода содержит не более чем 0,25 Еи/мгЛ эндотоксинов и удовлетворяет требованиям питьевой воды.
- **Питьевая вода** должна быть в соответствие с СанПиН 2.1.4.559-96 «Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества», т.е. быть безопасна в эпидемическом и радиационном отношении, безвредна по химическому составу, иметь благоприятные органолептические свойства (прозрачность, цвет, запах).

# Примеси, присутствующие в воде:

- *взвешенные частицы;*
- *коллоидные частицы;*
- *микроорганизмы;*
- *неорганические минералы и металлы;*
- *органические химические вещества (ТОС);*
- *растворенные газы ( $O_2$ ,  $CO_2$ );*
- *пирогенные вещества и вирусы;*
- *радиоактивные вещества.*

- **Пирогены** - это бактериальные эндотоксины или фрагменты микробных тел, например, клеточных стенок. Пирогенностью обладают живые микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, тела мертвых бактерий, которые могут находиться в растворах после стерилизации.
- Это сложные вещества с высокой молекулярной массой и размером частиц от 50 до 1 мкм. растворимы в воде, нерастворимы в спирте и ацетоне, устойчивы к воздействию повышенной температуры.
- Нагревание в автоклаве при 120 °С в течение 20 мин приводит к гибели бактерий, но не уничтожает пирогены.

# *Методы водоподготовки*

Группа	Методы
Механические	Отстаивание Фильтрация Микрофильтрация
Химические	Окисление Восстановление Нейтрализация Осаждение Комплексообразование
Физико-химические	Флокуляция, коагуляция Флотация, электрофлотация Ионный обмен Адсорбция Дистилляция Электродиализ Ультра-, нанофильтрация Обратный осмос Электродеионизация

# Наиболее часто используемые методы водоподготовки

Примеси	Методы их удаления
Взвешенные частицы	Фильтрация, микрофильтрация
Коллоидные частицы	Фильтрация, микро-, ультрафильтрация, окисление озоном, хлором с последующей фильтрацией
Растворённые органические вещества	Сорбция на активированных углях, ионный обмен, обратный осмос и нанофильтрация для низкомолекулярной органики (молекулярная масса от 100 (обратный осмос) до 200-400 нанофильтрация), окисление озоном, хлором
Растворённые неорганические соли (ионы)	Ионный обмен, обратный осмос, электродиализ, электродеионизация, дистилляция
Растворённые газы	Адсорбция на активированных углях, дегазация
Микроорганизмы	Обеззараживание: химическое (обработка хлором, озоном), физическое (УФ-облучение), комбинированное, микрофильтрация, ультрафильтрация
Пирогенные вещества	Обеззараживание: дистилляция, ультрафильтрация, обратный осмос, сорбция на активированных углях

# Рекомендации по получению воды фармацевтического качества

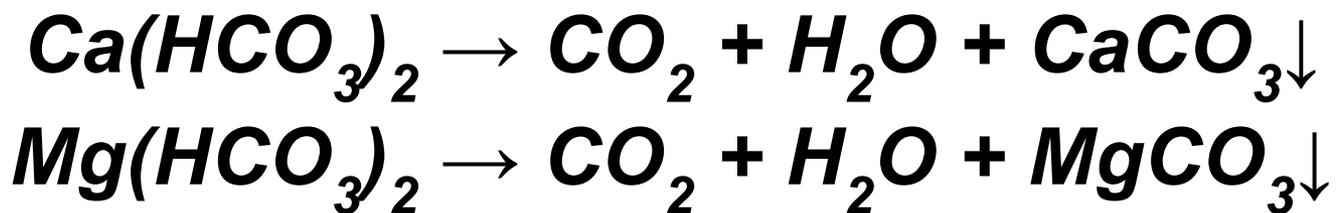
Источник	Вода очищенная	Вода высокоочищенная	Вода для инъекций
Росздравнадзор, (Государственная Фармакопея)	ГФ Обратный осмос, дистилляция, ионный обмен		Обратный осмос, дистилляция, ионный обмен
EMA <sup>1</sup> , фармакопея	Европейская Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация	Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация	Дистилляция
FDA <sup>2</sup> , фармакопея	Американская Обратный осмос, ультрафильтрация, электродеионизация		Дистилляция, обратный осмос

# Предварительная очистка

- удаление взвешенных веществ или механических примесей,
- удаление хлора, железа;
- ряда органических загрязнений;
- умягчение воды (снижение солей жесткости);
- удаление некоторого количества растворенных солей.

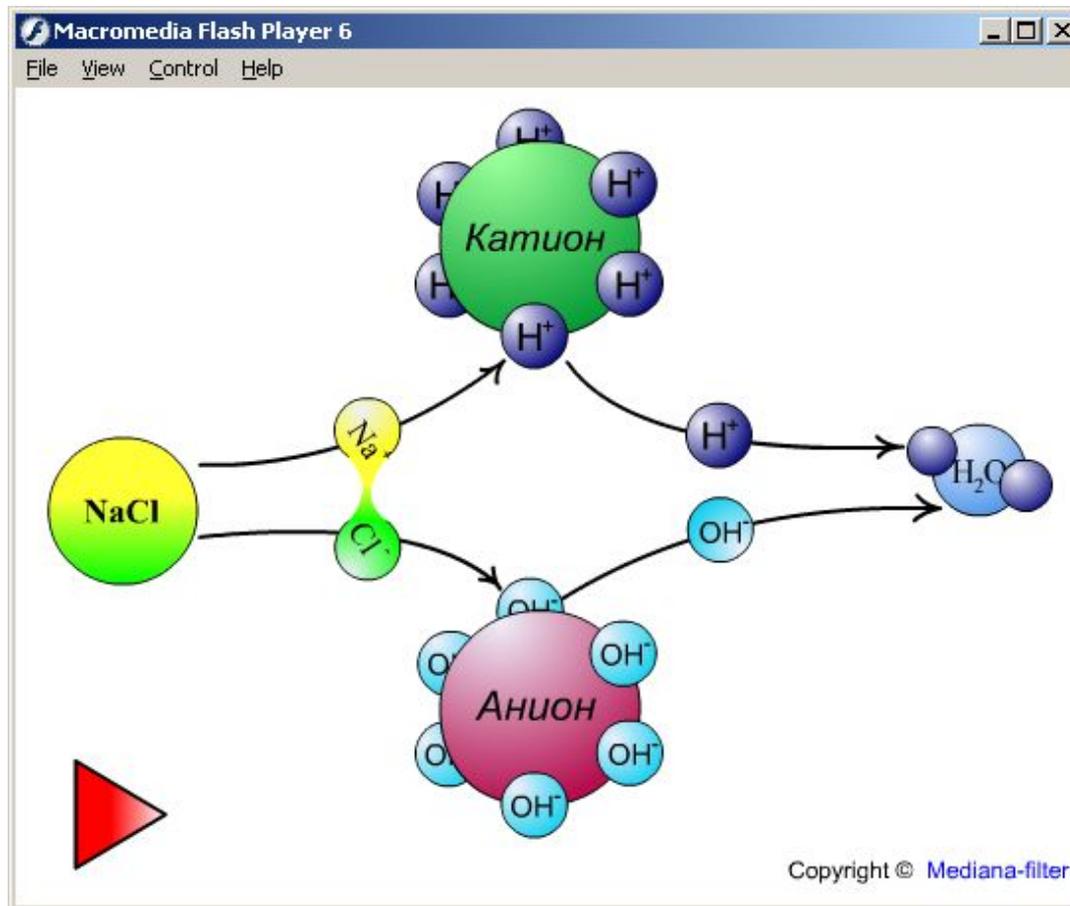
**Жесткость воды** представляет собой свойство природной воды, зависящее от наличия растворенных солей кальция и магния.

При перегонке в аппаратах происходит образования на стенках твердого слоя – накипи, что обуславливается распадом гидрокарбонатов кальция и магния на свободную углекислоту и нерастворимые кальция и магния карбонаты.



- Воду, содержащую много солей кальция и магния, называют жесткой, а воду с незначительным количеством их - мягкой. Полной жесткостью называют жесткость природной воды, не подвергавшейся нагреванию или какому-либо другому виду умягчения. Под общей жесткостью воды понимают суммарную концентрацию солей кальция и магния.
- Жесткость воды выражается в миллиграмм-эквивалентах (мг-экв) кальция и магния, содержащихся в 1 л воды. Вода бывает:
  - очень мягкая — 0 — 1,5;
  - мягкая — 1,5 — 3;
  - средняя — 2 — 6;
  - очень жесткая — более 10 мг-экв/л.

# Удаление солей жесткости методом ионного обмена



Катионообменная смола содержит ионы натрия, слабо связанные смолой. Вода проходит через смолу, ионы кальция и магния притягиваются к ней и выталкивают ионы натрия, которые заменяют ионы кальция и магния в воде.

При исчерпании ионов натрия через смолу пропускается насыщенный раствор хлорида натрия, приготовленный в отдельной емкости, для чего используется таблетированная соль.

Соль должна быть чистой и не рассыпаться при растворении. Разработана ведущим институтом водоподготовки (Германия) и «Евровода».

# Умягчитель непрерывного действия

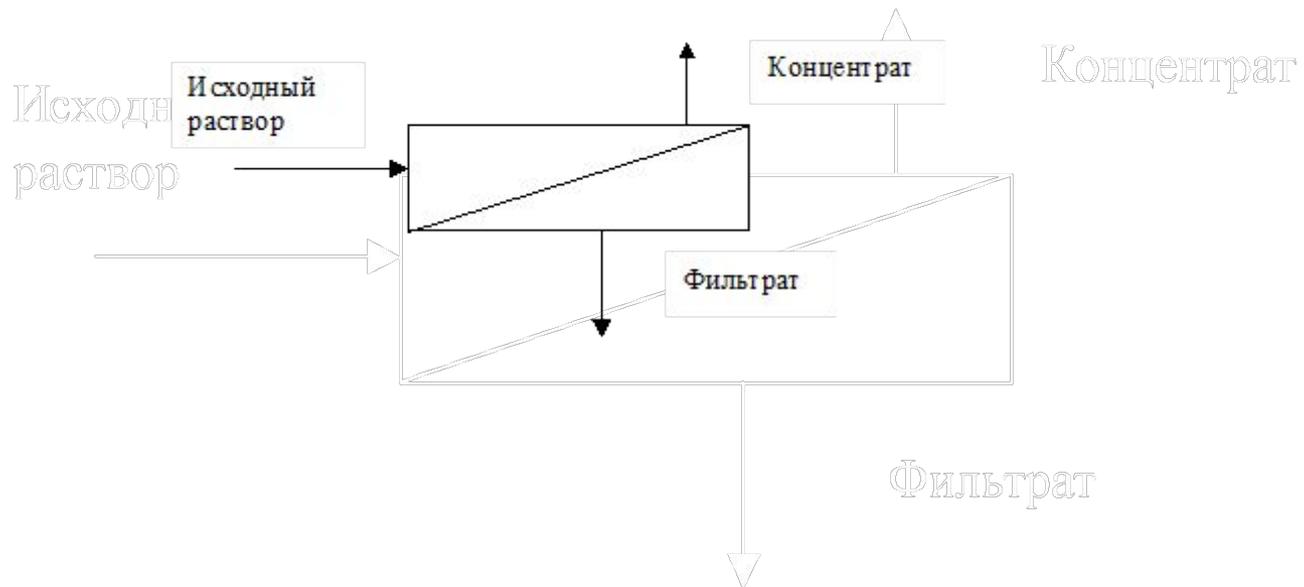


- *Два параллельных бака (twin-системы) – один в режиме «работа», другой – в положении «резерв»;*

*Корпуса баков – внутри из пищевого полиэтилена, снаружи – из стекловолокна, выдерживают гидравлический удар до 53 атм.*

# Мембранные процессы

*Мембрана* - это полупроницаемая перегородка, пропускающая определенные компоненты жидких или газовых смесей.



# Основные характеристики мембраны

## Селективность

$$\varphi = \frac{c_1 - c_2}{c_1} \cdot 100\%$$

## Удельная проницаемость или производительность

$$G = \frac{V}{F \cdot \tau}$$

$G$  выражается в л/м<sup>2</sup>\*ч

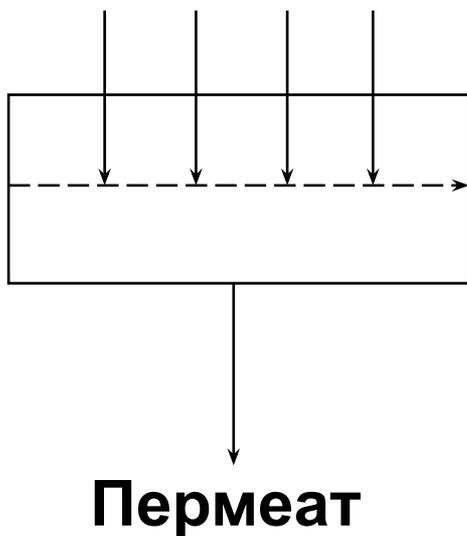
# Два режима фильтрации

тупиковый

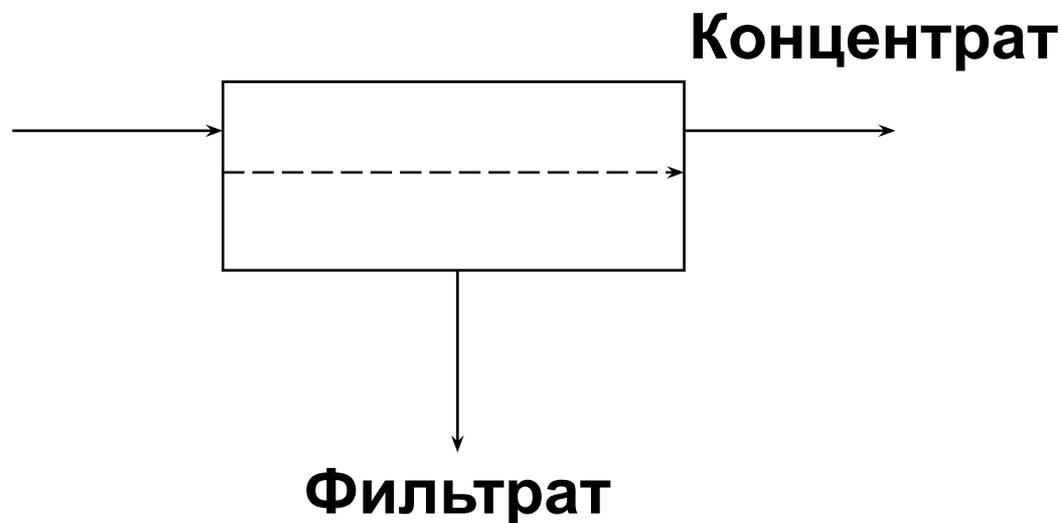
тангенциальный

Исходный поток

Исходный поток



A



B

# Материалы, используемые для мембран

- *Полимерные (ацетаты целлюлозы, полиэфирсульфон, полиамиды и др.);*
- *Керамические (оксиды Al, Ti);*
- *Стекло;*
- *Металлическую фольгу*

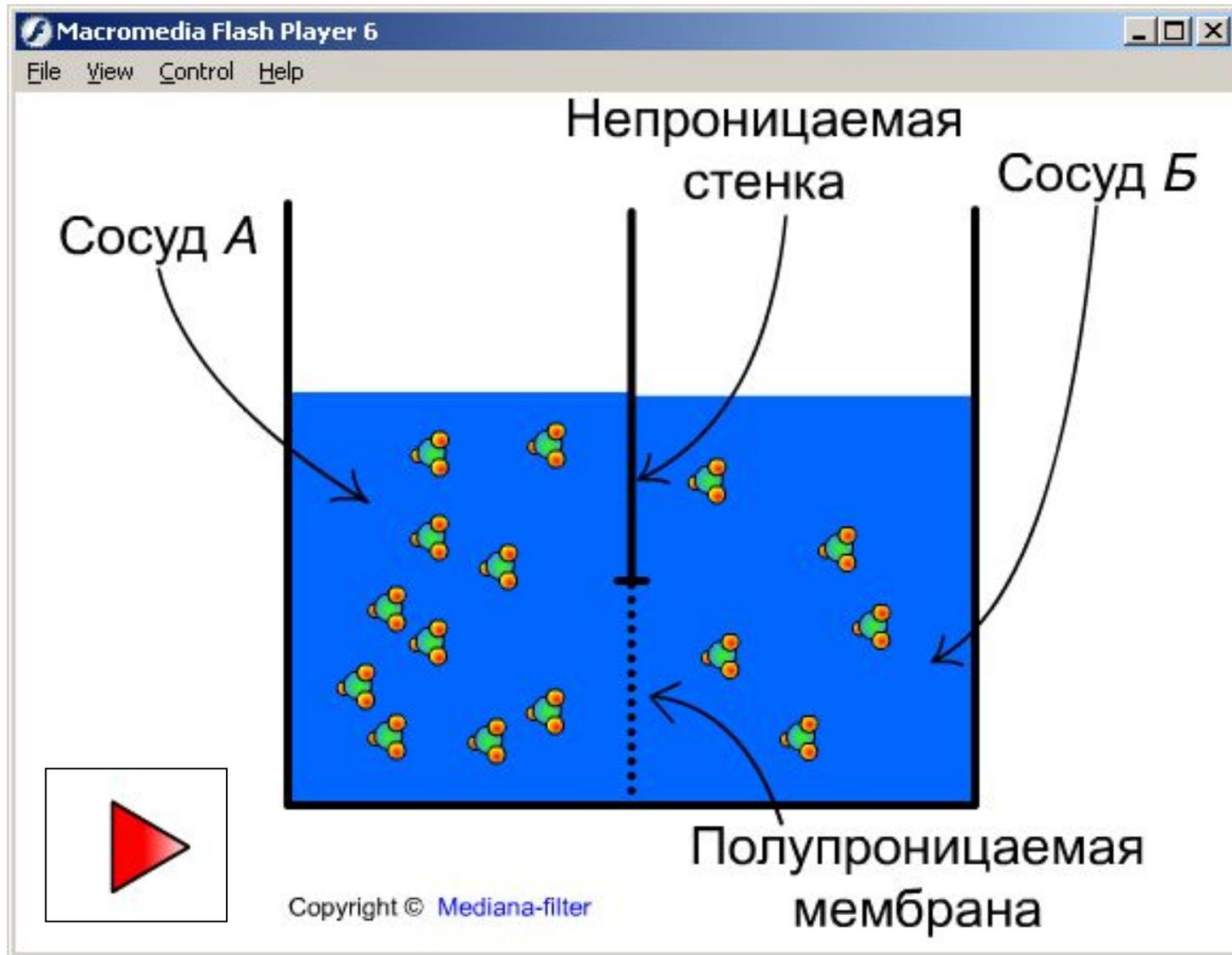
# Конструкции мембранных аппаратов

- *Трубчатые;*
- *Половолоконные;*
- *Плоскопараллельные;*
- *Рулонные;*
- *Патронные*

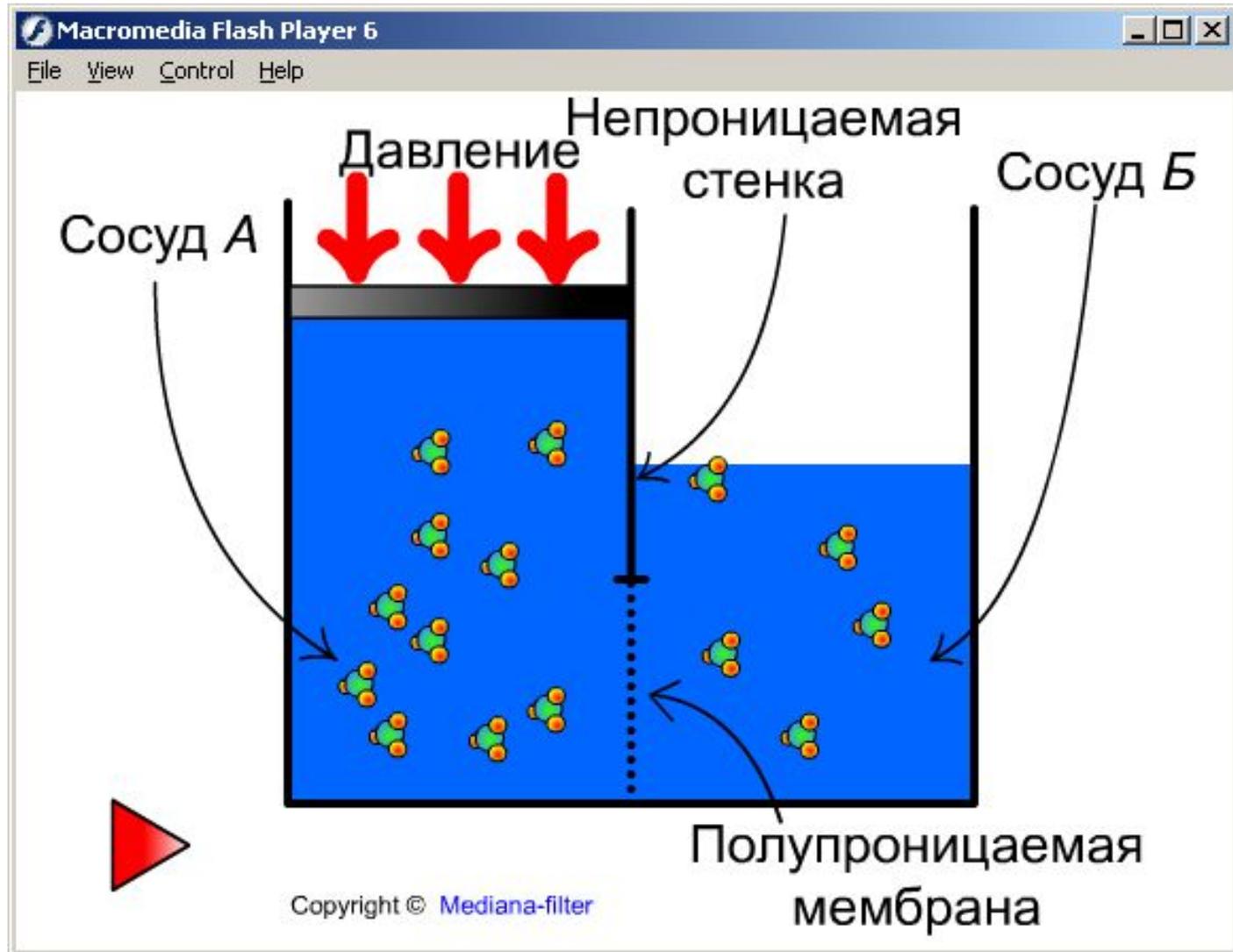
# Использование в фармацевтике

- *Обратный осмос*
- *Ультрафилтрация*
- *Микрофилтрация*
- *Электродиализ*

# Явление осмоса



# Явление обратного осмоса



# Преимущества мембранной фильтрации

- *Высокая степень очистки;*
- *Низкие затраты энергии;*
- *Экологическая чистота;*
- *Возможность проводить процесс без фазовых переходов*

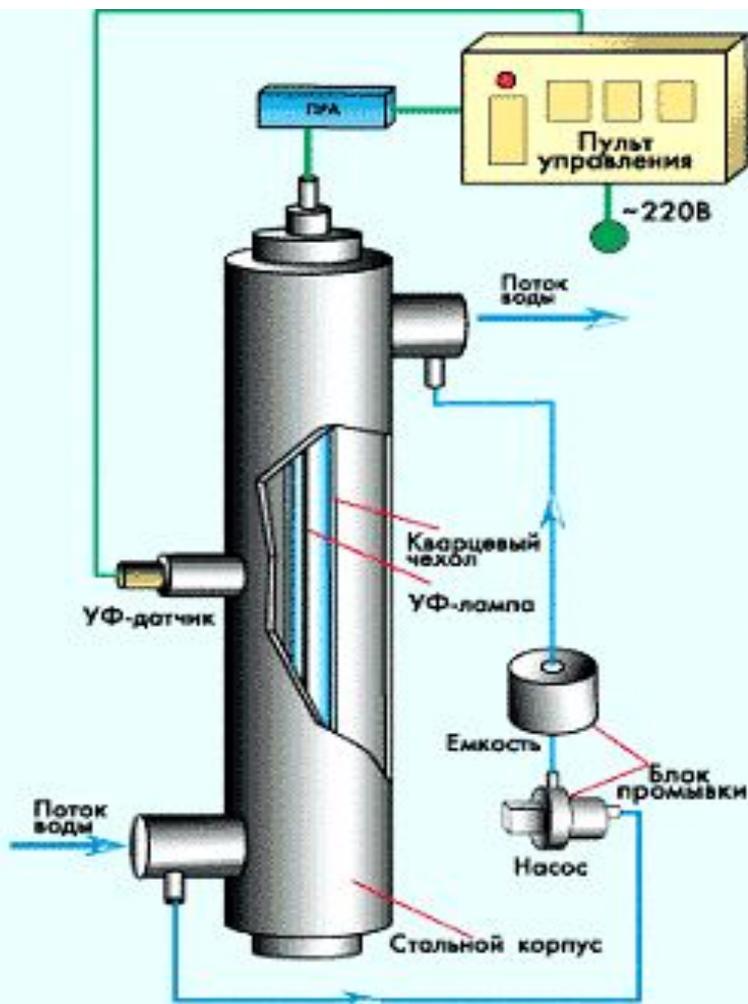
# Фирма «Мембранная техника и технология»

- *Фильтры тонкой очистки от механических включений с порогом задержания от 0.2 мкм до 100 мкм:*
- *включают набор катриджей различных типов с определенным порогом задержания (марка "Ключ-Т")*
- *или содержит фильтр-массу полидисперсного кварцевого песка (марка "Сапфир-П");*



*Фильтр для  
умягчения воды с  
автоматическим  
блоком управления  
и солевым баком*

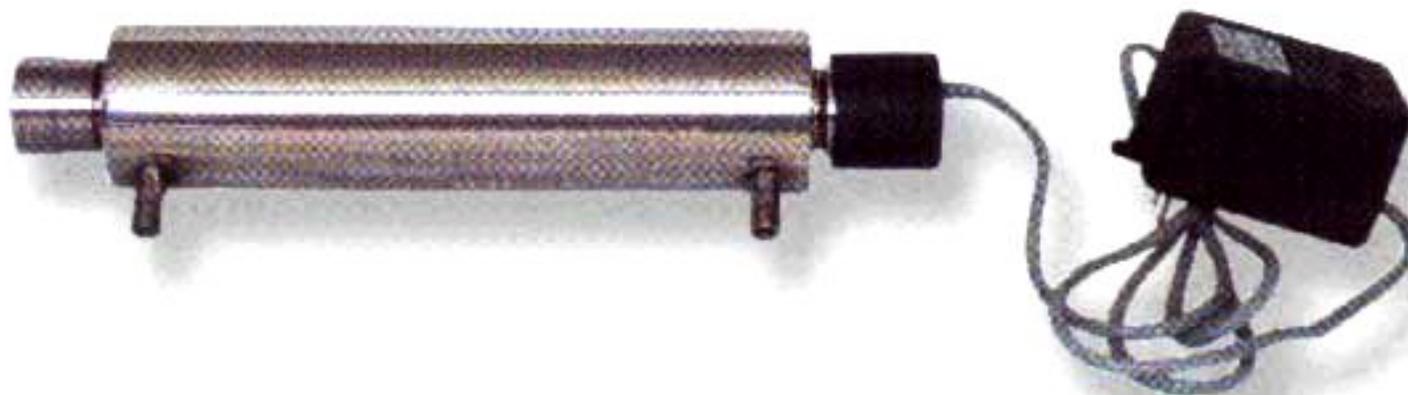
# УФ-обеззараживание «Евровода»



Принципиальная схема УФ-установки

- Основной элемент установки - камера обеззараживания, изготовленная из пищевой нержавеющей стали.
- Внутри камеры бактерицидные лампы, заключенные в прочные кварцевые чехлы, которые исключают контакт УФ лампы с водой.
- Система автоматики располагается на выносном пульте управления.

# УДВ для УФ обеззараживания «Медиана-фильтр»

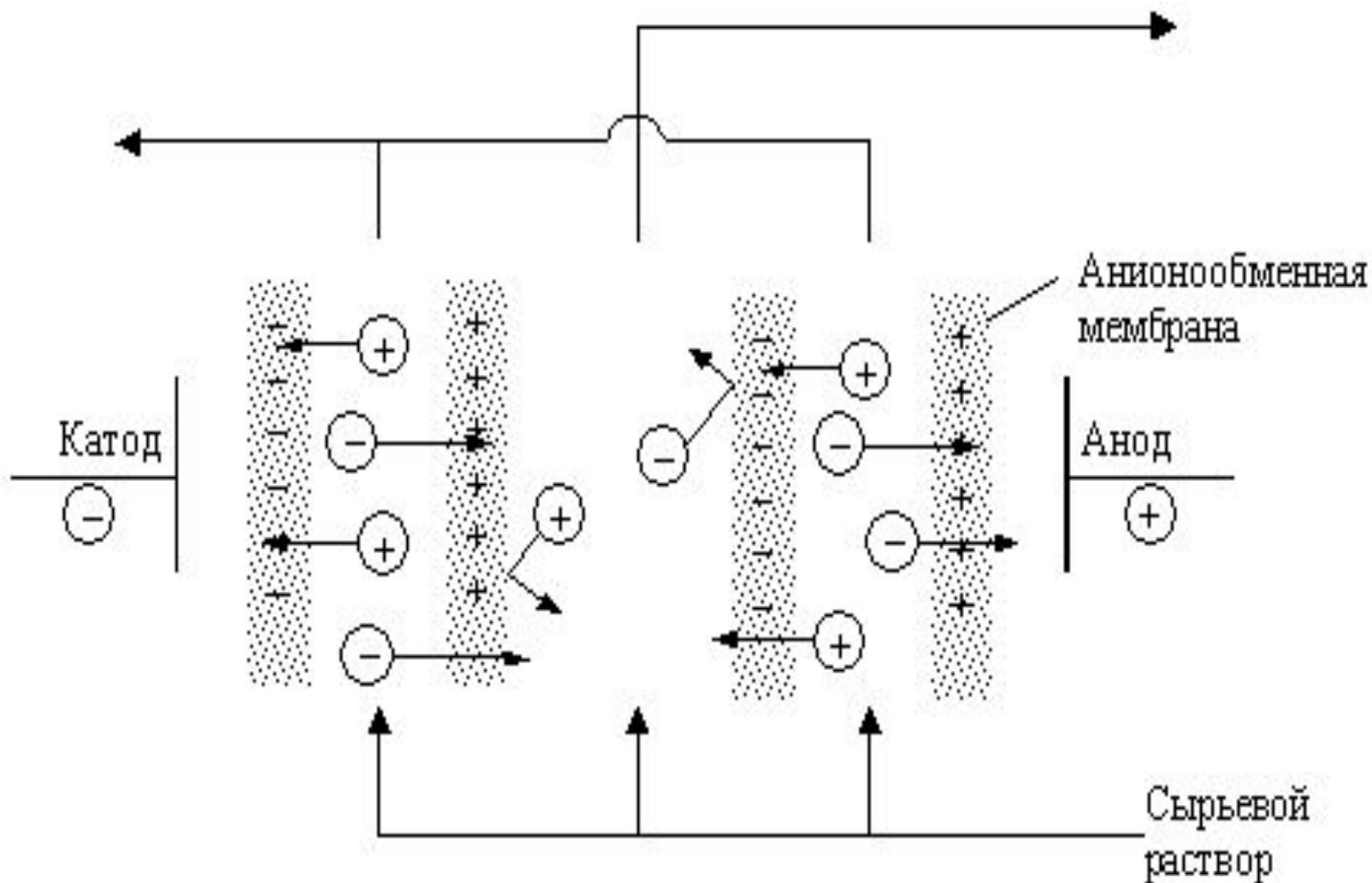


*Производительность установки – 50 –  
10000л/час*

# Непрерывная ионизация

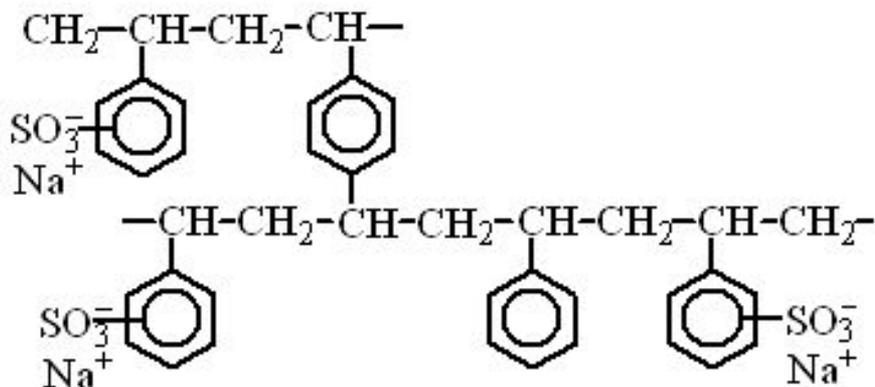
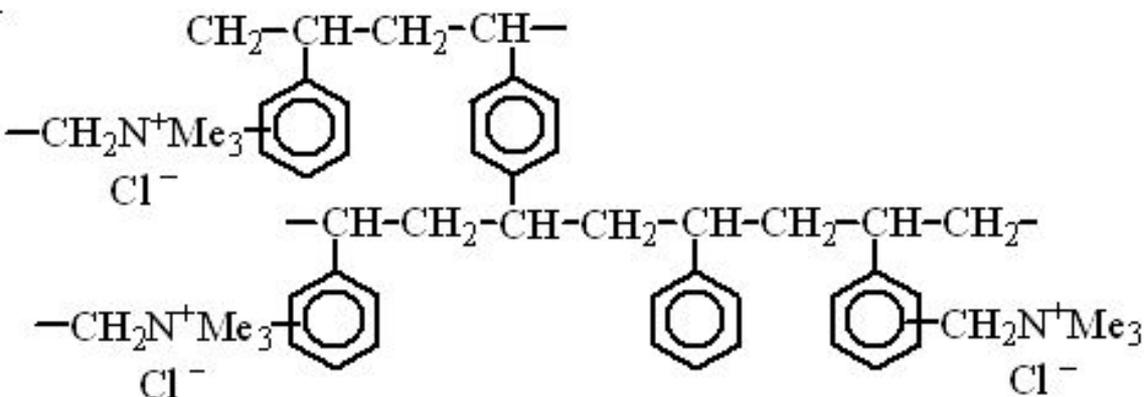
*Принцип* - вода подается в напорный канал с постоянным электростатическим зарядом (анод – катод). Продольно напорный канал разделен двумя ионселективными мембранами. Свободное пространство занимает катионитная и анионитная смола.

# Схема непрерывной ионизации



- Удаление ионов из водных растворов достигается при использовании электрически заряженных мембран.
- Положительно заряженные ионы натрия передвигаются к катоду, на нем выделяется водород ( $H_2$ ) и гидроксид-ионы ( $OH^-$ ).
- Отрицательно заряженные хлорид-ионы – к аноду, на нем выделяются хлор ( $Cl_2$ ), кислород ( $O_2$ ) и протоны ( $H^+$ ).

# Мембраны



- Анион- (вверху) и катион- (внизу) селективные мембраны на основе сополимеров стирола и дивинилбензола.
- Толщина мембраны – 100-500мкм.

# Установка непрерывной ионизации (Lab Deport)



Производительность – 3500л/ч. Очищает воду до 0.1 мкОм/см. Установлена на витаминном заводе г. Уфа.

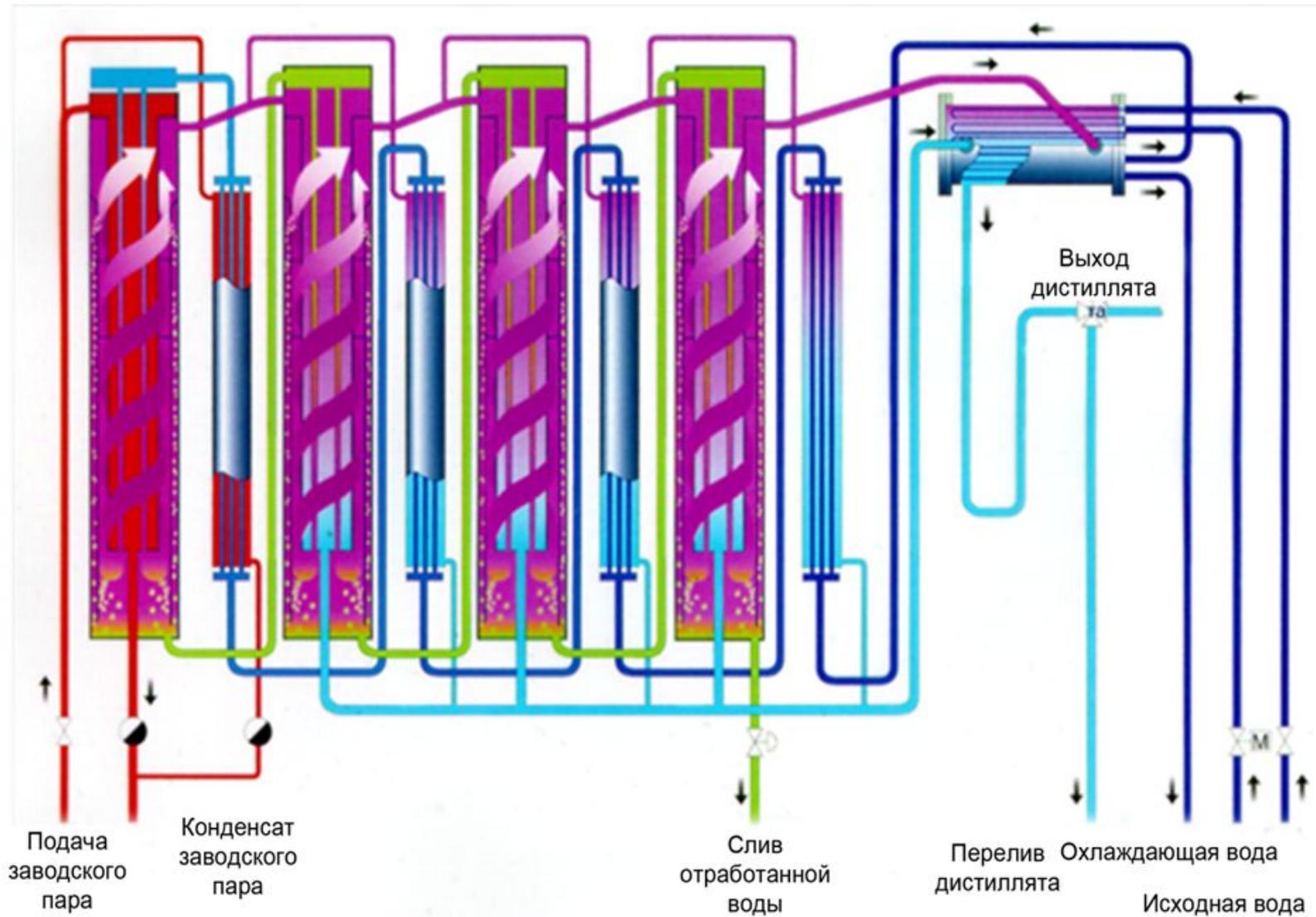
# Установка обратного осмоса (Lab Deport)



*Для очистки воды в  
косметологии*

*Производительность –  
500л/ч.*

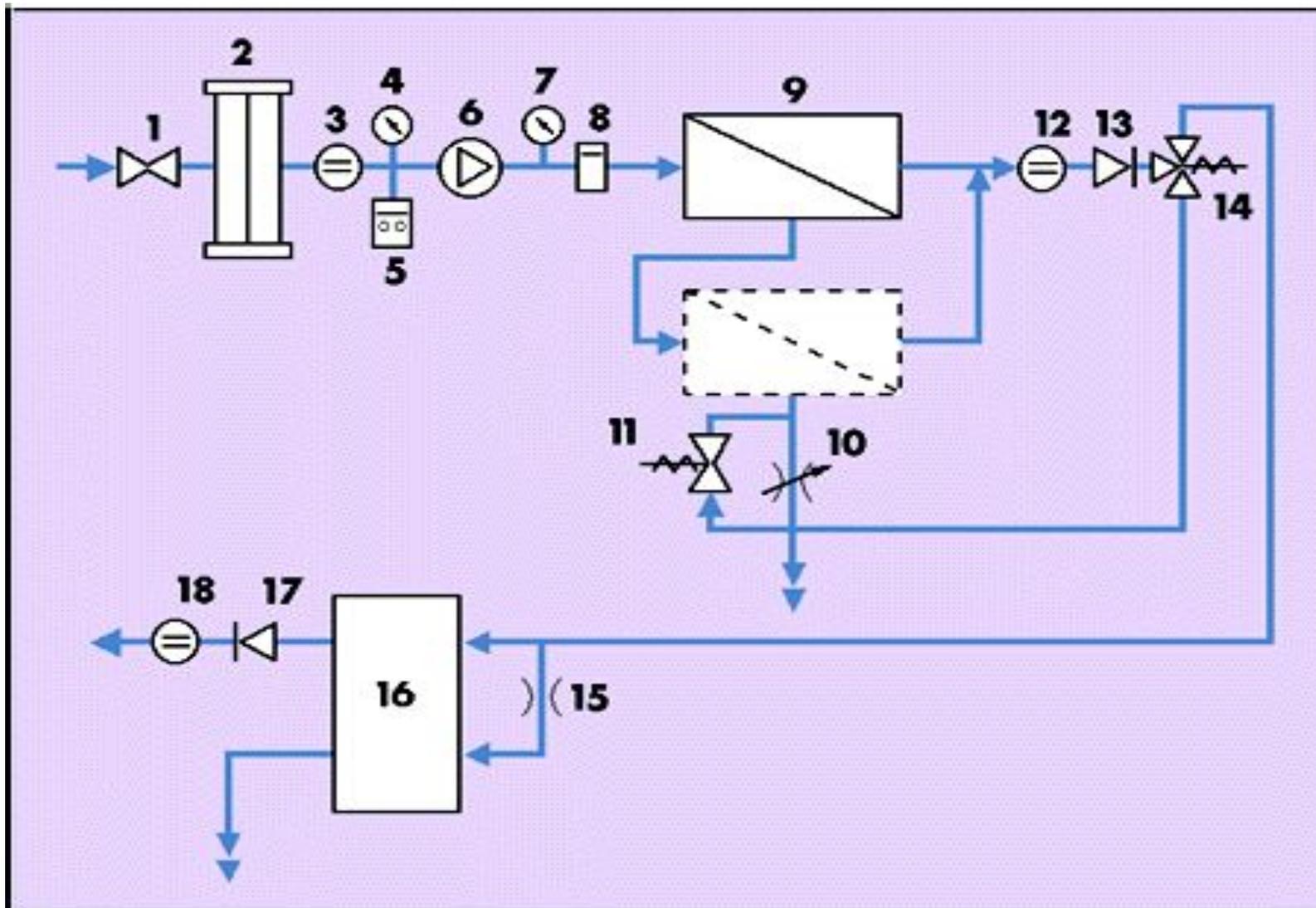
# Дистилляция (Steris)



# Получение «воды очищенной»

- Сочетание двух прогрессивных технологий - *обратного осмоса и электродеионизации* на ионообменных смолах в электрическом поле, регенерируемых в процессе работы установки.
- *Используется:*
  - приготовление питательных сред в микробиологии, качественных буферов, растворов химических и биохимических реагентов;
  - питание лабораторного оборудования (генераторов водорода, климатических камер, автоклавов и др.);
  - очистка воды до сверхчистого состояния «вода для инъекций».

# Схема получения «воды фармакопейной»



## *Система Милли-RX:*

*Первая стадия* - предварительная очистка для удаления взвешенных частиц и хлора на картриджах предочистки Прогард или РО-пак.

*Вторая стадия* – RO мембрана (“общелабораторная вода” типа III).

*Последняя стадия очистки* – непрерывная электродеионизация в модуле EDI (в системах Эликс) или Elix (в системах Милли-RX).

*Модуль* - сложная комбинация из высококачественных ионообменных смол, анион- и катионпроницаемых мембран, помещенную между анодом и катодом.

*Преимущество* — *постоянная  
регенерация ионообменных смол.*

*Качество воды* превосходит по  
показателям “воду очищенную” по  
Европейской и Российской  
Фармакопеям.

*Дистилляция,*

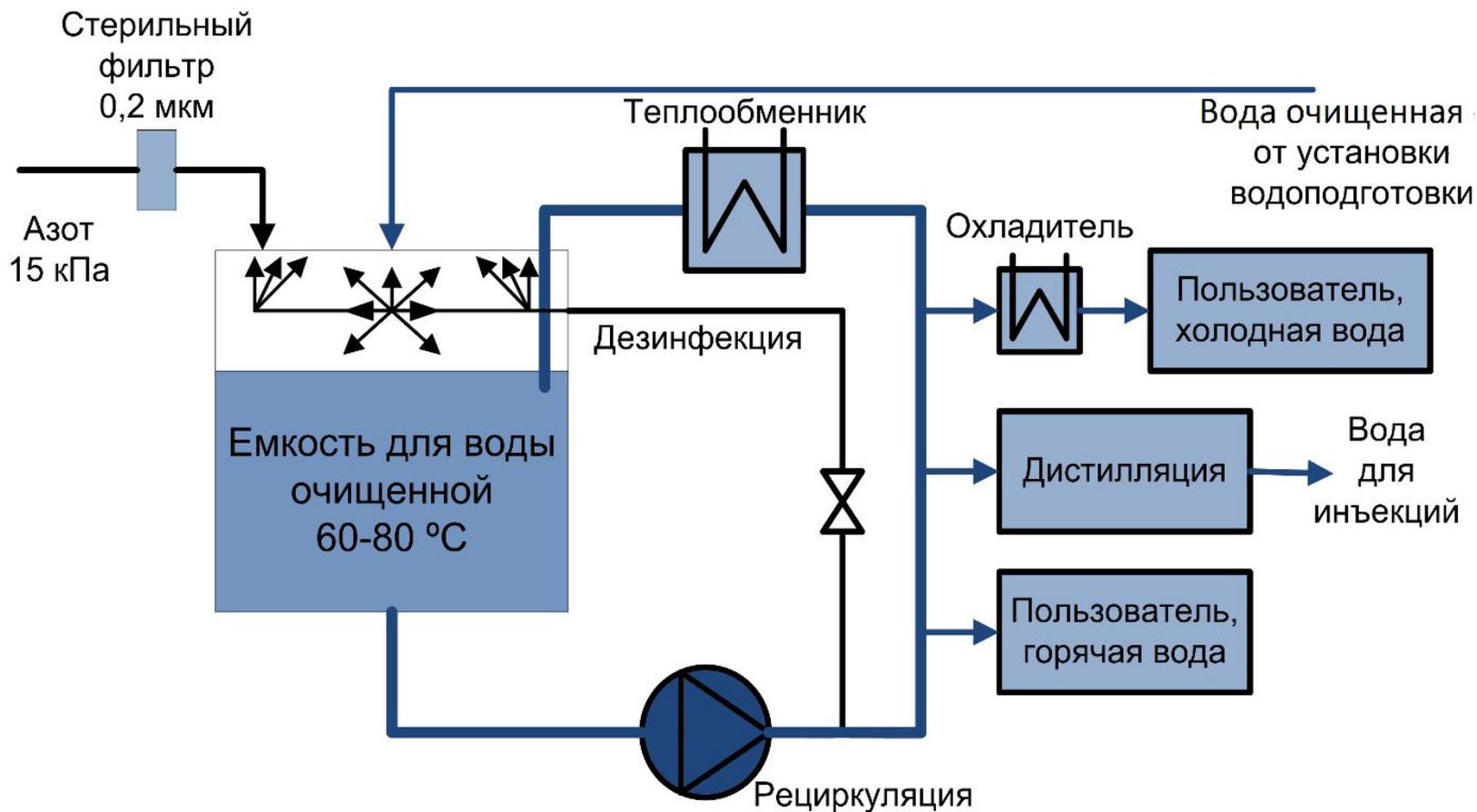
*потребление энергии, вт – 1500-10000*

*Установка Эликс -- 50*

# Применение

- *для производства растворов в больничных аптеках,*
- *для культуральных и медико-генетических работ,*
- *искусственного оплодотворения, хирургических работ,*
- *включая пересадку органов*

# Схема горячего хранения и распределения воды



# Схема холодного хранения и распределения воды

