Уважаемые читатели и коллеги, редакция журнала подготовила для Вас материал, позволяющий составить пусть не всеобъемлющее, но довольно разностороннее представление о технологических процессах, использующих чистые помещения и, в зависимости от требований к процессам, контролирующих самые разнообразные загрязнения производственной среды. В подготовке этого материала приняли активное участие Генеральный директор ЗАО «Экопроект» Гайдуков А.Д. и Генеральный директор ООО «Лаборатория Асептика» Господинов А.В. Оба предприятия очень давно и успешно работают на российском рынке чистых помещений, но сфера их деятельности разнится по областям промышленного применения чистых помещений. Поскольку каждый из них предоставил информацию по опыту своей работы, Вы сразу увидите разницу приложения услуг каждой фирмы.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОИЗВОДСТВ, КОТОРЫЕ ТРЕБУЮТ КОНТРОЛЯ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СРЕДЫ

Продукты и процессы во многих высокотехнологичных отраслях промышленного производства могут подвергаться серьезному риску повреждения из-за наличия аэрозольных частиц, частиц пыли, химических испарений, электростатических разрядов и других видов загрязнителей технологической среды. Такие отрасли как полупроводниковая, фармацевтическая и биотехнологическая традиционно для контроля загрязнений различной природы используют чистые производственные помещения. В последние годы область использования чистых производственных помещений значительно расширилась. Теперь они широко используются в пищевой отрасли, косметической промышленности, при производстве космических аппаратов, самолетов, автомобилей, оптического оборудования, телевизионных приемников и другой аппаратуры. Чистые помещения шагнули не только в область производства изделий медицинского назначения, но и в область медицинского обслуживания, самых различных лабораторных исследований, включая нанотехнологические. Можно сказать, что они стали существенной составляющей любого современного высокотехнологического производства.

Главными источниками генерации загрязнений в чистых помещениях является персонал и производственные процессы, причем человек генерирует миллионы частиц самого широкого спектра. Кроме этого, он выделяет в окружающую среду химические и биологические загрязнения, а также при движении служит причиной электростатического заряжения. Для того чтобы минимизировать эти загрязнения персонал в чистых помещениях носит технологическую одежду, маски перчатки, бахилы и комбинезоны, которые надеваются в специальной зоне, где также контролируется окружающая среда.

Количество выделяемых частиц у разных людей довольно различно, однако общее правило таково: чем выше активность человека, тем большее количество частиц он выделяет в окружающую среду. Установлено, что только с поверхности кожи человека в день отделяется примерно 10^9 кожных чешуек. Генерация частиц одеждой персонала также сильно разнится в зависимости от ее типа. Эти значения могут достигать 10^6 – 10^7 частиц размером ≥ 0,5 мкм в минуту и составить величину 10^{10} частиц в день. Основными источниками загрязнений являются рот и нос человека. При разговоре, и особенно при кашле и чихании, выделяется огромное количество частиц. Интересный и важный факт: генерация частиц у курильщиков значительно больше, чем у некурящих. Более того, курящие люди чаще испытывают жажду и соответственно потребляют большее количество воды. Это приводит к необходимости чаще покидать чистые помещения для обеспечения физиологических потребностей, что также увеличивает риски загрязнений.

Образно можно сказать, что человек каждые 24 часа лишается одного слоя эпителиальных клеток, причем значительная их часть распространяется по воздуху. Найдено, что почти все микроорганизмы, обнаруживаемые в воздухе чистых помещений, поступают в окружающую его среду именно с частиц кожи человека. Микроорганизмы размножаются на коже и могут находиться на ней как в форме небольших микроколоний, так и в виде отдельных клеток.

Примеры загрязнений, генерируемых операторами:

- Частицы: чешуйки кожи, волосы, ресницы, косметика, частицы из носа и рта, табачный дым
- Химические/органические вещества, содержащие: Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Fe – Косметика

(Bi, Ba, Ti) – Жиры – Испарения из носа (риск попадания в окружающую среду Na и K) – Испарения изо рта (риск попадания K и Cl)
- Биологические: бактерии, вирусы и пирогены
- Электростатическое заряжение: от 20 до 40 000 вольт.

Примеры загрязнений с верхней одежды:
- Частицы: кварцевая пыль
- Волокна: целлюлоза
- Химикалии: самые разнообразные
- Биологические: бактерии.

Серия международных стандартов ИСО 14644 определяет чистые помещения как «помещения, в которых контролируется концентрация аэрозольных частиц, и которые построены и эксплуатируются таким образом, чтобы свести к минимуму поступление, генерацию и накопление частиц внутри помещения, и в которых другие технические параметры, например, температура, относительная влажность воздуха и давление, также контролируются». Эти стандарты дают возможность классифицировать чистые помещения по количеству и размеру частиц в одном кубическом метре их воздушной среды. Чистое помещение или любое другое устройство с чистой средой позволяет контролировать распространение частиц и обеспечивает производство продукции самого высокого качества и безопасности. Для удаления аэрозольных загрязнений используют фильтрацию воздуха с помощью высокоэффективных фильтров HEPA и ULPA.

Тысячи чистых помещений с контролируемой средой эксплуатируются по всему миру в самых различных отраслях промышленного производства. Многие из них требуют не только контроля технологической среды по климатическим параметрам и концентрации частиц, но и контроля статического электричества, воздушных молекулярных загрязнений, вибрации и электромагнитных излучений. Ниже мы приводим краткий обзор производств, которые контролируют загрязнения окружающей среды своих производственных процессов.

Гайдуков А.Д. предоставил редакции фото двух объектов, которыми может гордиться ЗАО «Экопроект» – это комплексы самых чистых в РФ помещений на заводе «Микрон» (г. Зеленоград) и самые большие в мире чистые помещения на космодроме Байконур

Микроэлектроника (производство полупроводниковых изделий и интегральных схем)

Для микроэлектроники порог чувствительности изделий к различного рода загрязнениям значительно ниже, чем для других отраслей промышленного производства, и он находится на субмикронном уровне. Современные технологические операции проводятся почти на молекулярном уровне, а с точки зрения физики процесса работа изделия зависит от чистоты материала, измеряемой на уровне ppt (один атом примеси на триллион атомов основного вещества). Подобные концентрации обычно не воспринимаются в любых других областях деятельности человека. Критическими загрязнителями производственной среды являются частицы и следы примесей различных металлов (Na, K, Ca, Fe, Ni, Cr, Cu и Zn). Эти загрязнения вызывают губительные повреждения изделий, снижают уровень эффективности их работы и выход годных изделий. Например, частица размером около 0,5 мкм может чрезвычайно затруднять адгезию покрытия на пластине или чипе. Чтобы повысить выход годных изделий и уменьшить производственные дефекты производители оснащают свои производства очень чувствительными приборами контроля окружающей среды. В чистых помещениях полупроводниковой отрасли помимо концентрации аэрозольных частиц контролируют температуру, относительную влажность, воздушные молекулярные загрязнения (на уровнях ppb – одна молекула на миллиард) и статическое электричество. Помимо фильтрации воздуха чистые помещения производства этой отрасли должны иметь и вибрационную защиту. Так, международной организацией SEMI разработан стандарт, согласно которому для контроля параметров вибрации установлено 5 уровней по виброскорости. Следует заметить, что чем меньше элемент на микросхеме, тем выше и требования по контролю вибрации. Любой процесс фотопечати или травления, изготовления рисунка, требует ее контроля. Этот тип загрязнителя окружающей среды приводит к изменению толщины слоя, глубины и ширины канавки, угла наклона ее стенки – все это приводит к браку.

Производство гироскопов

Гироскопы – устройства, предназначенные для навигации. Они используются везде: ракетострое-

нии, судостроении, на подводных лодках и всех летательных аппаратах. Достаточно заметить, что каждая боевая ракета снабжена несколькими гироскопами. Они могут быть механическими и электронными. Механический гироскоп представляет собой сферу, внутри которой в вакууме, не касаясь стенок, с помощью электромагнитов поддерживается во взвешенном состоянии вращающийся шар. Зазор между ними измеряется долями миллиметра, а скорость вращения составляет тысячи оборотов в минуту. При их производстве контролируются частицы и уровень вибрации. Производство электронных гироскопов контролируется по тем же параметрам, что и для изделий полупроводниковой отрасли.

Лазерная техника

При производстве лазеров высокой плотности энергии важно, чтобы все поверхности оптических элементов этих устройств были чистыми, ведь при прохождении луча частица, попавшая на такую поверхность, может сгореть, оставив след, а температурные изменения, возникающие при этом, могут привести даже к растрескиванию оптики. Кроме того, при прохождении луча через воздушную среду последняя не должна содержать никаких частиц, ведь любое препятствие может снижать высокую плотность энергии проходящего луча. Такие лазеры используют в исследовательских целях для инициирования термоядерной реакции. С помощью лазера сжимаются электронные оболочки и соединяются ядерные мишени. В чистых помещениях исследовательских центров лазерной техники требуется класс чистоты ИСО 5. Кроме того, в таких чистых помещениях должны контролироваться и молекулярные загрязнения воздушной среды, которые могут конденсироваться на поверхностях оптики и искажать работу оборудования.

Оптоволоконное производство

Контроль параметров окружающей среды в оптоволоконном производстве требуется на всех этапах технологического процесса. Для производства массы, из которой в дальнейшем вытягивается волокно, применяются сверхчистые материалы. Условия получения заготовки на основе кремния из газовой фазы сходны с контролируемыми условиями полупроводникового производства с самым высоким классом чистоты. На следующем технологическом этапе заготовки попадают в специальные установки, где они разогреваются, переходят в стеклообразную массу, и из нее вытягиваются нити волокна. Его диаметр измеряется микронами и естественно, что в этой зоне любое загрязнение недопустимо, ведь волоконная оптика – это километры протяженности, а любое загрязнение ведет к катастрофе – на пути прохождения луча не может быть никаких препятствий. В чистых помещениях для получения оптического волокна в зонах его плавления и остывания класс чистоты 6-5 ИСО, а площади этих зон составляют тысячи квадратных метров.

Аэрокосмическая промышленность

В космической отрасли чистые помещения используются для различных целей. Например, сборка космического аппарата (КА) производится частями, и особенно трепетное внимание уделяется солнечным элементам. Огромные площади солнечных батарей не должны иметь никаких загрязнителей, ни

в виде механических частиц, ни в виде конденсируемых молекулярных загрязнений. Здесь борьба идет за каждый процент полезного действия по превращению солнечной энергии в электрическую. Класс чистоты окружающей среды для сборки КА поддерживается на уровне 8-7 ИСО. Другой составляющей космической отрасли является изготовление приборов для космической техники. Так, изготовление приборов с использованием фотоэлементов – обычная электронная технология, и здесь требуются высокие классы чистоты (4-5 ИСО), ведь они выпускаются на основе кремния и германия. А вот площади таких зон не очень большие, поскольку стоимость их чрезвычайно высока. Оптические приборы тоже изготавливаются и тестируются в помещениях с контролируемой средой классов чистоты 6-8 ИСО. При этом кроме контроля концентрации частиц оптические устройства требуют контроля и молекулярных загрязнений воздуха. Что касается помещений для заправки КА, то кроме контроля чистоты по частицам, здесь большие сложности существуют с контролем климатических параметров и содержанием пожаро- и взрывоопасных веществ. Топливо (весьма ядовитое) в КА загружается по объему, где каждый грамм на счету. Предварительно оно выдерживается 2 недели в специальных контейнерах для стабилизации температуры. В зоне заправки кроме температурного режима возникают сложные вопросы с рециркуляцией, вытяжкой и улавливанием парообразных компонентов топлива, в составе которого сильные окислители, взрывчатые и ядовитые вещества.

Кроме того, принятые международным сообществом правила требуют свести к минимуму и возможность загрязнения космического пространства, планет и их спутников земными микроорганизмами, поэтому при всех операциях с космической техникой контролируется содержание в воздухе частиц с размерами более 5 мкм – ведь именно наличие этих частиц, как правило, является индикатором присутствия в воздухе микроорганизмов (источником которых в таких случаях, скорее всего, является персонал).

Безэховые камеры

Существуют технологии, которые требуют контроля окружающей среды и по электромагнитным излучениям. К таким помещениям относятся, например, безэховые камеры. Излучения не должны ни проникать, ни выходить за их пределы. Такие чистые помещения облицовываются сплошными плитами из специальных материалов в комплексе со звукоизолирующими пластинами. Электромагнитное излучение как вид загрязнения технологической среды критичен также в процессах фотолитографии и работе генераторов изображений в полупроводниковом производстве. Электромагнитные излучения вызывают отклонения электронного луча, когда он рисует микросхему с толщиной линии менее 0,1 мкм, что приводит к браку фотошаблона. Кроме того, электромагнитное излучение вносит помехи в работу и самого технологического оборудования, приводя к его сбоям. Поэтому нельзя близко к нему располагать никаких электромоторов и других излучателей такого рода, и эти места экранировать.

Производство триплексного стекла

Ветровые стекла автомобилей изготавливаются из триплексного стекла, производство которого также требует контроля окружающей среды. Браком

Группа компаний ВИАЛЕК

Россия I Москва
Тел. +7(495) 227-23-60
Тел. +7(495) 941-47-98
e-mail: edu@vialek.ru
www.vialek.ru

Украина I Киев
Тел. + 38 (044) 228-27-64
e-mail: edu@vialek.kiev.ua
www.vialek.kiev.ua

Управление рисками

Испытай свои идеи!

- Обучение и поддержка команд по управлению рисками
- Встраивание методологии управления рисками в процессы системы качества
- Анализ рисков при клинических испытаниях, организации фармаконадзора
- Анализ рисков на этапах фармацевтической разработки, при переносе технологии и валидации процессов

GMP · GDP · ISO 9001

считается стекло, содержащее пузырек диаметром более долей миллиметра. Технология получения триплекса такова: между двух полированных и изогнутых по шаблону стекол вручную закладывают матовую полимерную пленку. Затем изделие подвергают термообработке, стекло спекается и становится прозрачным. Дефекты вызывают частицы, но крупного размера (десятые доли миллиметра), поэтому воздух в этой зоне фильтруется. Но наиболее критичным в этой зоне является контроль влажности. Поскольку это производство серийное и массовое, то увеличение брака на доли % выливается в колоссальные потери. Увеличение влажности и изменение температурного режима в помещении приводит к конденсации влаги и появлению брака. Однако при переосушивании воздуха могут возникнуть и проблемы, связанные со статическим электричеством.

Производство жестких дисков

Среди компонентов, из которых состоит жесткий диск, самые важные – это магнитные пластины, на которые записывается информация, а также головки чтения/записи. Конечно, ничего не будет работать без двигателей, заставляющих пластины вращаться на высокой скорости, и электроники управления, ответственной за производительность жесткого диска. Если смотреть невооруженным глазом, то головка – крошечный объект, который «парит» над вращающимися пластинами винчестера, будучи прикрепленным на кончик несущей. Если же посмотреть на головку через электронный микроскоп, то можно выделить два элемента: головку чтения и головку записи. Головка чтения изготавливается из магниторезистивного материала – его электрическое сопротивления меняется как функция проходящего сквозь него магнитного поля. Головка записи имеет более сложную конструкцию, поскольку ей нужно создавать магнитное поле, достаточно сильное, чтобы менять ориентацию магнитных доменов в пластине. Для данной задачи используется одна или большее число катушек. Размеры головки жесткого диска впечатляют. Ширина составляет меньше сотни нанометров, а толщина – около десяти. Головка парит над пластиной, вращающейся со скоростью 15 000 об/мин, на высоте, эквивалентной 40 атомам. Все элементы головки изготавливаются по технологиям, схожим с производством микропроцессоров. То есть головки вырезаются из подложек, на которых они формируются методом фотолитографии и осаждения нужных материалов. На всех этапах производства таких устройств требуется жесткий контроль параметров окружающей среды.

Автомобилестроение

В процессах, связанных с применением лакокрасочных материалов и покрытий, критическими являются два типа загрязнений: те, которые обусловлены процессом и окружающей средой, а также те, источником которых является человек. Причиной загрязнений, обусловленных процессом, являются сами окрасочные составы, окрасочное оборудование (роботы и распылительные устройства), воздушные потоки и фильтрация. Контролировать этот тип загрязнений необходимо путем конструирования надлежащих кабин и укрытий, роботов и распылительных установок, проектирования воздушных потоков, фильтрации, кондиционирования, систем доставки красок и их фильтрации, систем водоснабжения, а также процессов сборки. Загрязнения окружающей среды, смазочные масла, упаковочные материалы и притирочные ткани являются причиной более 25% дефектов, обусловленных самим процессом. Эти загрязнения препятствуют адгезии окрасочных материалов к поверхности и могут привести не только к появлению мельчайших визуальных дефектов, но и стать причиной коррозии.

А.В. Господинов в качестве иллюстрации предоставил фото, пожалуй, самого маленького объекта с использованием чистых зон – передвижной больничной аптеки в составе медицинского отряда специального назначения. Комплекс оснащен чистыми зонами класса 5 ИСО для приготовления стерильных препаратов для внутривенного вливания.

Фармацевтическое производство

Это крупнейшая отрасль мировой экономики. Фармацевтическое производство разделяется на производство активных фармацевтических субстанций (АФС) и изготовление из них готовых лекарственных препаратов. В зависимости от требований к качеству и стерильности лекарственных препаратов в их производстве используются чистые помещения и зоны разных классов чистоты. Все инъекционные препараты, а также глазные и назальные капли должны быть стерильными. Соответственно, самые жесткие требования по контролю чистоты предъявляются к процессам, требующим асептических условий.

Не существует единого руководящего документа по проектированию и эксплуатации фармацевтической чистой зоны. Однако отраслевой стандарт «Надлежащая производственная практика» (GMP, Good Manufacturing Practice), версии которого приняты во всех странах мира – GMP FDA, GMP EC, GMP Всемирной организации здравоохранения и др., использует методологию чистых помещений, изложенную в серии международных стандартов ИСО 14644. Принципы GMP и стандарты ИСО 14644 лежат в основе подготовки четкой и функциональной спецификации на все этапы производства фармацевтической продукции, отвечающей требованиям контролирующих органов. Доказательством того, что фармацевтическое предприятие соответствует GMP и гарантированно производит качественный продукт, является валидация. В этом основное отличие фармацевтических производств от, например, полупроводниковых, где критерием организации процесса является процент выхода годных изделий, который сказывается на размере прибыли. В фармацевтическом производстве сплошной (100%-ный) контроль невозможен, соответственно нужны гарантии того, что все изделия пригодны к применению, что и обеспечивает валидация процессов. Особое внимание в чистых помещениях фармацевтической отрасли уделяется удалению загрязнений (частиц и микроорганизмов), способных повредить продукт, локализация вредного воздействие со стороны самого продукта, предотвращению перекрестного загрязнения и контролю перемещения материальных потоков. В 2009 году в GMP введено требование об организации непрерывного мониторинга параметров чистых помещений (счетная концентрация частиц, количество микроорганизмов и перепада давлений) на протяжении всего технологического процесса. Технологические среды, способные потенциально контактировать с производственными потоками, содержащими продукт, должны быть такого качества, чтобы предотвратить или минимизировать его загрязнение.

Ветеринарные медикаменты

В ЕС правила GMP распространяются в том числе и на производство ветеринарных лекарственных препаратов. Приложения 4-5 GMP дают некоторые послабления производителям ветеринарных препаратов (по сравнению с производителями лекарственных препаратов для человека), в частности, стерильные ветеринарные препараты разрешается производить в классе чистоты D, если они подлежат финишной стерилизации или для ветеринарных медикаментов установлены менее жесткие требования к перекрестному загрязнению высокоактивными веществами (например, пенициллинами).

Дистрибьюция лекарственных препаратов

На предприятиях, занимающихся оптовой торговлей лекарственными препаратами (аптечных складах) нет необходимости в чистых помещениях, так как лекарственные препараты поступают с фармацевтических заводов в транспортной упаковке. Однако современный аптечный склад – это объект площадью в несколько тысяч квадратных метров, в котором необходимо контролировать климатические параметры и соблюдать установленные санитарные правила, защищать от проникновения грызунов и вредных насекомых. Для каждого из нескольких тысяч видов продукции следует соблюдать условия хранения (температуру и влажность), заложенные в фармакопейной статье на препарат. Создать в огромном объеме температурное поле с узким диапазоном климатических параметров (±2 °С) при достаточно широком колебании наружной температуры воздуха вне склада в течение года – сложная инженерная задача. Соответственно, для подтверждения пригодности складских помещений для хранения фармацевтической продукции также в обязательном порядке требуется валидация.

Производство изделий медицинского назначения

Под это понятие подпадает множество разнообразных устройств, которые используются в медицинской технике, но в процессе своего применения не воздействуют на человеческий организм. К таким устройствам относятся разнообразные механические и электронные устройства. С точки зрения контроля микрозагрязнений внимание следует сконцентрировать на изделиях и инструментах, которые проникают внутрь человека – они должны быть стерильными. Но этого не достаточно, их поверхность также должна быть свободна от частиц. Именно такие изделия занимают большую часть рынка. Эти требования являются аргументом в пользу необходимости применения технологии чистоты и контроля микрозагрязнений при их производстве. Так, например, при производстве изделий медицинского назначения, контактирующих с кровью и внутренними тканями человека, материалов первичной упаковки лекарственных препаратов (одноразовых шприцев,

хирургического шовного материала, материалов для склеропластики, искусственных хрусталиков, ампул, флаконов, пробок резиновых медицинских, хирургических перчаток и др.) используются подходы, близкие к тем, которые используются при производстве лекарственных препаратов. Хотя правила GMP на эту продукцию не распространяются, так как изделия медицинской техники не являются лекарствами, их производство осуществляется в помещениях с контролируемой средой и использованием чистых технологических сред (воды, сжатого воздуха, инертных газов и др.). И в каждом конкретном случае приемлемая чистота должна определяться с помощью анализа рисков (ИСО 31000).

Лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ)

К этому типу учреждений относятся больницы, поликлиники, роддома, санатории и пр. В нашей стране в этих учреждениях с недавних пор также используется техника чистых помещений. Требования к ним изложены в ГОСТ Р 52539-2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях», в котором приняты подходы, установленные серией стандартов ИСО 14644, посвященных чистым помещениям. Следует отметить на основании собственного опыта, что эти учреждения все чаще стали обращаться к услугам специальных аккредитованных испытательных лабораторий для подтверждения соответствия их чистых помещений и зон заданному классу чистоты. В этой отрасли самыми критичными зонами контроля чистоты по частицам и микробиологическим загрязнениям являются операционные палаты и палаты интенсивной терапии.

ПЭТ-центры (ПЭТ-позитронно-эмиссионная томография) и станции переливания крови

Эти объекты объединяет то, что правила GMP на них распространяются так же, как и на произ-

водителей лекарственных препаратов (радиофармацевтических препаратов и препаратов крови, соответственно). Для создания помещений с контролируемой средой следует руководствоваться и ГОСТ Р 52539-2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях», так как в этих учреждениях имеются палаты для пациентов, манипуляционные, операционные и др.

Производство диагностических средств для медицины, научных исследований, криминалистики и др. (ПЦР – полимеразная цепная реакция, ИФТС – иммуноферментные тест-системы, и др.)

Диагностические средства для медицины не контактируют и не поступают внутрь человека, и в этом смысле являются менее ответственными (не могут нанести прямого вреда здоровью пациента) по сравнению с лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения. Но при этом требования по чистоте этой продукции часто значительно выше, чем у лекарственных препаратов, так как от их чистоты зависит точность, селективность и надежность работы диагностикумов. Часто это достигается использованием изоляторов.

Производство биологически активных добавок (БАД)

Биологически активные добавки к пище по своей сущности являются пограничной продукцией между пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. В США производство БАД должно осуществляться в соответствии с принципами GMP. В ЕС и России на производство БАД правила GMP пока не распространяются, а действуют санитарные правила как для обычных пищевых производств. Ключевым вопросом таких производств является поддержание уровня микробного загрязнения при отсутствии патогенной микрофлоры, поэтому использование идеологии системы стандартов ИСО 14644 является необходимым условием для минимизации рисков микробного загрязнения. На анализе и минимизации рисков основана система управления безопасностью пищевых продуктов (англ. HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points – анализ рисков и критические точки контроля). Эта система обеспечивает контроль на всех этапах производства пищевых продуктов, любой точке процесса производства, хранения и реализации продукции, где могут возникнуть опасные ситуации, и используется в основном предприятиями – производителями пищевой продукции.

Пищевая промышленность

Болезни, причинами которых стали продукты питания и все, что связано с их производством, вызываются микробными загрязнениями, особенно патогенными микроорганизмами. Этой проблеме во всем мире уделяется все возрастающее внимание. Центром контроля загрязнений в пищевой промышленности является предотвращение перекрестного загрязнения между продуктами, готовыми к употреблению, и исходным сырьем или полуфабрикатами. Предприятия пищевой отрасли занимаются проблемами, связанными с распространением таких типов загрязнителей как бактерии, грибы и дрожжи, которые культивируются и размножаются во влажных условиях производственных участков и разносятся воздушными потоками по всему предприятию. Переработка мяса обычно осуществляется в чистых помещениях с избыточным давлением и оснащенных HEPA-фильтрами. Процессу в таких условиях отдается предпочтение по сравнению с условиями холодных помещений. Помещения с контролируемой средой позволяют значительно уменьшить или вовсе избавиться от использования консервантов. Кроме того, например, за рубежом зоны с контролируемой средой в производстве хлебной продукции используют на этапе охлаждения и резки изделий, что позволяет значительно продлить срок их годности. А вот розлив самых разнообразных напитков осуществляется в асептических условиях, что также позволяет избавиться от консервантов. Для этого используют изолирующие технологии – изоляторы либо барьерные устройства ограниченного доступа (RABS).

Лаборатории микробиологические

Организация работ в микробиологической лаборатории зависит от того, с какими микроорганизмами планируют работать. Санитарные правила устанавливают требования к организационным, санитарно-противоэпидемическим (профилактическим) мероприятиям, направленным на обеспечение личной и общественной безопасности и защиту окружающей среды при работе с патогенными биологическими агентами. При этом требования к лабораториям различаются при работе с агентами 1-2 и 3-4 групп биологической безопасности. Общим является деление помещений лаборатории на «чистую» и «заразную» зоны. В «чистой» зоне устраивают чистые помещения с положительным подпором воздуха, а в «заразной» зоне – чистые помещения с отрицательным подпором воздуха и HEPA–фильтрами на выходе воздуха из помещения.

Экспериментальные биологические клиники – Виварии и питомники лабораторных животных

К чистым помещениям вивариев предъявляют очень специфические требования, поскольку в них содержатся животные определенных генетических линий, что позволяет медикам на них легче тестировать различные лекарственные средства. Так как анализ при этих исследованиях многофакторный, чистые генетические линии позволяют снизить эту многофакторность. Например, мыши такого качества могут стоить от тысячи долларов за штуку и выше. Таким образом, мы имеем дело с очень дорогим материалом, а любые привнесенные загрязнения вносят непонимание и ошибки в обработку данных,

не говоря уже о гуманной составляющей, не допускающей гибель животного. Поскольку содержание этих животных должно быть в строго контролируемой среде, здесь очень важно грамотно организовать воздушные и материальные потоки, чтобы они не пересекались (например, чистые корма и грязные продукты жизнедеятельности животных). Так, если вы зашли в виварий и почувствовали запах животных – это плохой виварий.

При организации вивариев и питомников лабораторных животных опираются на принципы надлежащей лабораторной практики (GLP, Good Laboratory Practice) – систему норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований. Ключевым является вопрос, какого типа будут животные – конвенциональные, гнотобиотные или SPF (Specific pathogen free). Конвенциональня категория – животные, содержащиеся в обычных открытых системах. Такие животные минимально защищены от проникновения инфекционных агентов и обладают естественной микрофлорой. Гнотобиоты

или безмикробные животные – животные, полученные методом гистерэктомии – у самок животных на последней стадии беременности в стерильных условиях изолятора удаляется матка с жизнеспособными плодами, которые в дальнейшем выращиваются и содержатся в изоляторах. SPF-категория в русской транскрипции: СПФ-категория – животные, свободные от специфической патогенной микрофлоры. При этом учитывают нормы для гуманного содержания лабораторных животных.

Банки стволовых клеток

Эти объекты по технологии своей работы и организации чистых помещений близки к станциям переливания крови. Отличие заключается в значительно более длительном хранении стволовых клеток, чем крови и ее препаратов.

Промышленное культивирование микроорганизмов

Промышленное культивирование микроорганизмов состоит из создания и поддержания штамма-продуцента и выращивания штамма в ферментере с последующим выделением продуктов микробиологического синтеза (антибиотиков, аминокислот, ферментов, белков, гормонов и т.д.). Создание и поддержание штамма-продуцента осуществляется в микробиологических лабораториях, где работа ведется в чистых помещениях и боксах с положительным и отрицательным давлением воздуха. Культивирование микроорганизмов (ферментация, биосинтез) могут проводиться в обычных помещениях и даже в наружных установках, т.к. объемы ферментеров могут быть более 100 м^3. Стерильности внутри ферментера добиваются использованием чистых сред: чистого пара для стерилизации, сжатого воздуха, поступающего на аэрацию и т.д. Выделение готового продукта, особенно финишные стадии, проводится исключительно в чистых помещениях.

Косметика

В мировой практике основной задачей косметологической отрасли является производство качественного продукта с надлежащими этикетками, который должен оставаться незагрязненным во время его использования (в отличие от лекарственных средств не требуется предварительная очистка). Как правило, косметические средства не производятся в чистых помещениях, но они проходят испытания на микробную чистоту в чистой зоне и асептических условиях. В мировой практике эта отрасль саморегулируема, т.е. испытания сырья, микробиологический контроль, требования по воздухообработке и многие другие вещи, которые тщательно рассматриваются правилами GMP, в этой отрасли определяются добровольно посредством профессиональных организаций отрасли. Например, многие китайские производители шампуней осуществляют и розлив в условиях класса чистоты D или C, нормированных в GMP.

В заключении приводим краткую справку по основным мировым тенденциям развития технологии чистых помещений, подготовленную Редакцией.

В то время как некоторые отрасли, такие как фармацевтическая, пищевая и автомобильная, сдерживали расходы на строительство чистых помещений в связи с кризисом, появляются новые секторы, использующие помещения с контролируемой средой – производство солнечных батарей, светодиодных экранов (устройств отображения и передачи визуальной информации, в котором каждой точкой – пикселем – является полупроводниковый светодиод), плоских панелей, а также нанотехнологии. Именно эти технологии сулят в будущем дальнейший рост и полупроводникового производства. А поскольку таким отраслям необходимо сокращать выбросы углерода и парниковых газов, развиваются и природосберегающие технологии, способные перерабатывать и удалять некоторые нежелательные токсичные и агрессивные побочные продукты таких высокотехнологичных производств.

Именно очень быстрое развитие новых технологий постоянно подталкивает стандарты чистых помещений к новым границам. Нанотехнология стала существенной движущей силой новых исследований в самых разных секторах науки. Многие университеты по всему миру вводят в строй новые мощности для исследований в области нанотехнологий. Они направлены на разработки в области спектроники, магнетизма, нановолокон, устройств на основе углерода и органической электроники. Для чистоты экспериментов в некоторых из этих областей чистое помещение должно иметь изоляцию от шума, вибрации и электромагнитных полей. Поэтому часто лаборатории строят под землей на глубине десятков метров. Контроль температуры в них должен быть на уровне 0,1°С в час или 0,5 °С. Для защиты от электромагнитных помех, которые должны быть ослаблены до 5 наноТесла (примерно 1/10 000 магнитного поля Земли), вместо стальной арматуры в железобетонных конструкциях используют усиленную пластмассу. Для пола широко применяется древесина.

В других отраслях ужесточаются требования к изоляции. Например, в фармацевтической отрасли растет ассортимент и количество выпуска сильнодействующих препаратов, причем большая их часть приходится на цитотоксичные (т.е. токсичные для клетки) соединения. Для биологического эффекта достаточно даже мизерного количества этих сильнодействующих материалов, что делает их опасными для операторов, окружающей среды и населения, а, следовательно, их нельзя производить традиционным способом. Они должны изготавливаться на выделенных мощностях, для которых еще на этапе проектирования предусмотрены повышенные требования к изоляции. Среди таких мер – перепады давления в помещениях (с функцией мониторинга), воздушные шлюзы и тамбуры вокруг производственных и лабораторных помещений, вентиляция без рециркуляции с фильтрацией удаляемых загрязнений и безопасной сменой фильтров.

В производстве изделий медицинской техники развитые страны сталкиваются с ужесточением законодательства в этой быстроразвивающейся отрасли, что требует сборки таких устройств в чистых помещениях. Здесь достаточно динамично развивается модульное строительство, которое позволяет значительно оптимизировать его сроки и получить существенную экономию капитальных затрат.

Число строящихся в настоящее время объектов, требующих контроля окружающей технологической среды, растет не только за счет производства интегральных схем, электроники, авиастроения и аэронавтики, но и благодаря развитию высокотехнологичного растениеводства и гидропоники. Контроль окружающей среды может играть ключевую роль для самых разнообразных исследований. Например, ультрасовременный объект, построенный в 2010 г. в Вустерском университете (Великобритания), необычен тем, что в нем можно воссоздать условия любой точки планеты – от пустыни Сахара дол Арктики. В полностью герметичном комплексе можно понижать температуру до минус 20°С, повышать уровень влажности до тропического или снижать содержание в воздухе кислорода, имитируя разные высоты.

Чистое помещение для производства сильнодействующих препаратов