

# ТРЕБОВАНИЯ К ТЕМПЕРАТУРЕ И ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУХА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

Николас Р. Хейкокс,  
Норман А. Голдшмидт,  
Улла Томсен

Статья опубликована в журнале «Pharmaceutical Engineering», сентябрь–октябрь 2021 (www.ispe.org)

*Установление предельных значений температуры и влажности воздуха в помещении часто дискутируется при проектировании и эксплуатации фармацевтических и биотехнологических предприятий. Какими должны быть пределы значений для сигналов тревоги, и какова приемлемая продолжительность аварийного состояния? Понимание сущности требований к температуре и влажности воздуха, а также стратегий установления пределов может обеспечить как соблюдение этих требований, так и оптимальное использование электроэнергии. В настоящей статье изложены рекомендации по данным вопросам с соответствующим обоснованием.*

Температура и влажность воздуха считаются важнейшими факторами при проектировании и эксплуатации надлежащих производственных объектов, соответствующих требованиям. Несмотря на это, нормативные документы по этим вопросам на удивление нечеткие. В целом правила предполагают, что в производственных зонах температура и влажность должны быть соответствующими, при этом основное внимание должно уделяться зонам длительного хранения, хотя и считается, что эти требования в значительной степени зависят от конкретного продукта. В табл. 1 и 2 представлены основные нормативные указания ЕС и США из EudraLex [1, 2] и Свода федеральных нормативных актов США (*US Code of Federal Regulations – CFR*) [3], соответственно.

## **ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ НУЖНО УЧИТЫВАТЬ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПЛАНИРУЕМЫХ ДИАПАЗОНОВ**

Если для продукта/процесса не установлены ограничения по температуре или влажности воздуха (что часто встречается в закрытых процессах с внутренним контролем производственной среды), то температурный контроль по умолчанию устанавливается на уровне, обеспечивающем комфортное пребывание персонала и минимальное шелушение кожи. Для установления условий

на объектах, работающих по cGMP, разумен подход, согласно которому условия производственной среды должны соответствовать требованиям к продукту и процессу, а также количеству надеваемой персоналом одежды.

## **Комфортные условия**

Надлежащая инженерная практика (*Good Engineering Practice – GEP*) предполагает установление условий, комфортных для большинства работников. При определении комфортных условий следует учитывать следующие факторы:

- метаболизм (уровень активности);
- количество одежды;
- температуру;
- скорость локального воздушного потока;
- влажность воздуха;
- состояние кожи (увлажненность);
- индивидуальные предпочтения.

Существует несколько методов определения условий окружающей среды, комфортных для большинства персонала. Например, в США стандарт 55 ANSI/ASHRAE «Температурные условия окружающей среды для пребывания человека» (*Thermal Environmental Conditions for Human Occupancy*) [4] устанавливает диапазон значений температуры и относительной влажности воздуха

**Таблица 1**

Нормативные документы ЕС, касающиеся контроля температуры и влажности воздуха [1, 2]

Источник	Нормативные указания
<i>EudraLex, том 4, часть 1, глава 3</i>	3.3. Освещение, температура, влажность воздуха и вентиляция должны соответствовать требованиям и не оказывать прямого или косвенного негативного воздействия ни на лекарственные средства в процессе их производства и хранения, ни на правильное функционирование оборудования. 3.19. Места хранения должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми, сухими, и в них должна поддерживаться приемлемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура или влажность воздуха), их следует создать, проверить и контролировать.
<i>EudraLex, том 4, Приложение 1</i>	16. Другие параметры, такие как температура и относительная влажность воздуха, зависят от продукта и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны препятствовать выполнению установленного стандарта чистоты. 73. Деятельность в чистых зонах (и особенно при асептических операциях) должна быть сведена к минимуму, а передвижение персонала должно быть контролируемым и методичным, чтобы избежать повышенного распространения частиц и организмов из-за чрезмерно энергичной работы. Температура и влажность окружающей среды должны быть комфортными и соответствовать особенностям используемой спецодежды <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> В данном руководстве отмечено, что температура может определяться не только требованиями к продукту или процессу, но и другими факторами (например, количеством одежды).

**Таблица 2**

Нормативные документы США, касающиеся контроля температуры и влажности воздуха [3]

Раздел CFR	Нормативные указания
211.42.3.10	Операции должны выполняться в специально выделенных зонах достаточного размера. Должны быть организованы отдельные или специальные зоны или другие системы контроля операций, необходимые для предотвращения загрязнения или перепутывания при последующих процедурах... асептических операциях, которые включают соответствующий... (ii) контроль температуры и влажности воздуха.
211.46b	При необходимости должно быть установлено оборудование (для надлежащего контроля давления воздуха, количества микроорганизмов и пыли, влажности воздуха и температуры), соответствующее процессам производства, обработки, упаковки или хранения лекарственного средства.
211.142	Процедуры складирования. Следует утвердить и строго соблюдать письменные процедуры для документирования складирования лекарственных средств (b). Хранить лекарственные средства следует при определенной температуре, влажности воздуха и освещенности, не приводящих к изменению их подлинности, эффективности, качества и чистоты.

внутри здания для приемлемого температурного комфорта (рис. 1). Этот стандарт Американского общества инженеров по отоплению, охлаждению и кондиционированию воздуха (*American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers – ASHRAE*) был впервые опубликован в 1996 году и с 2004 года регулярно обновлялся, а его последняя версия опубликована в 2017 году. Аккредитованный институт инженеров строительных служб в Великобритании тоже выпускает подобное руководство [5].

Уровни комфорта, указанные на рис. 1, предполагают, что персонал находится в здании в уличной одежде без верхней одежды. Ношение дополнительной одежды приведет к снижению

приемлемых уровней температуры и влажности воздуха, которые требуются для поддержания постоянной относительной влажности воздуха. На практике по мере увеличения количества одежды в производственных условиях обычно снижают приемлемый уровень температуры окружающей среды. По мнению авторов температура в помещении для людей, находящихся в уличной одежде, должна быть около 22 °С, в помещениях, соответствующих ISO 8, температура должна быть на уровне 20 °С, а в помещениях ISO 7 – ближе к 17–18 °С.

Эти предложения основаны на необходимости повышения уровня спецодежды в зонах более высоких классов (A или B [2], ISO 5 или 7 при

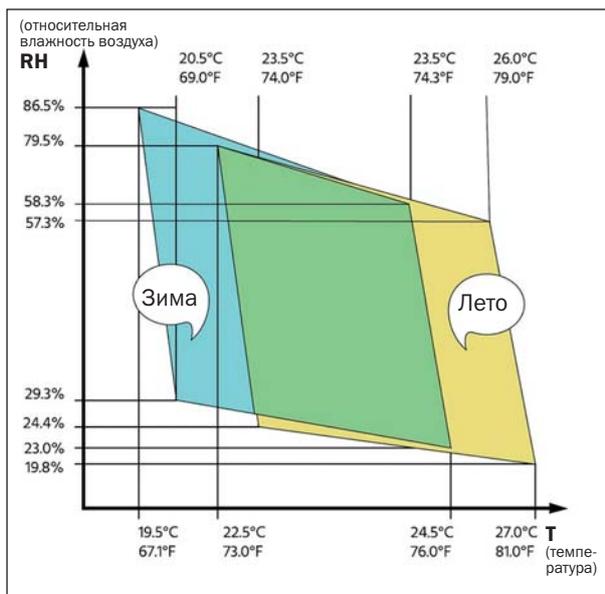


Рис. 1. Сезонные условия комфорта (температура и относительная влажность воздуха)

эксплуатации). Она может включать униформу, комбинезоны, колпаки, обувь, манжеты (рукава) и двойные перчатки. В подобных ситуациях обычно устанавливаются небольшие значения нижнего предела приемлемой температуры (например, на

уровне 10 °C). В международных проектах важно учитывать местные обычаи и практику, поскольку они также могут влиять на комфорт работников.

### Рост микроорганизмов

Хорошо известно, что температура и влажность воздуха влияют на рост микроорганизмов и прорастание спор (рис. 2) [6].

Температура имеет большое значение для роста микроорганизмов. Так, повышение комнатной температуры с 20 °C до 25 °C может привести к двукратному увеличению скорости размножения бактерий. Размножение плесени более вероятно при повышенных температурах (35–40 °C). Влажность также влияет на способность окружающей среды поддерживать рост любых загрязняющих микроорганизмов.

### Активность воды

В руководстве ISPE по надлежащей практике «Технологические газы» [7] обсуждается влияние активности воды на рост микроорганизмов и спор. Данное руководство основано на статье 1112 USP «Определение активности воды для нестерильных фармацевтических продуктов» [8], в которой указано:

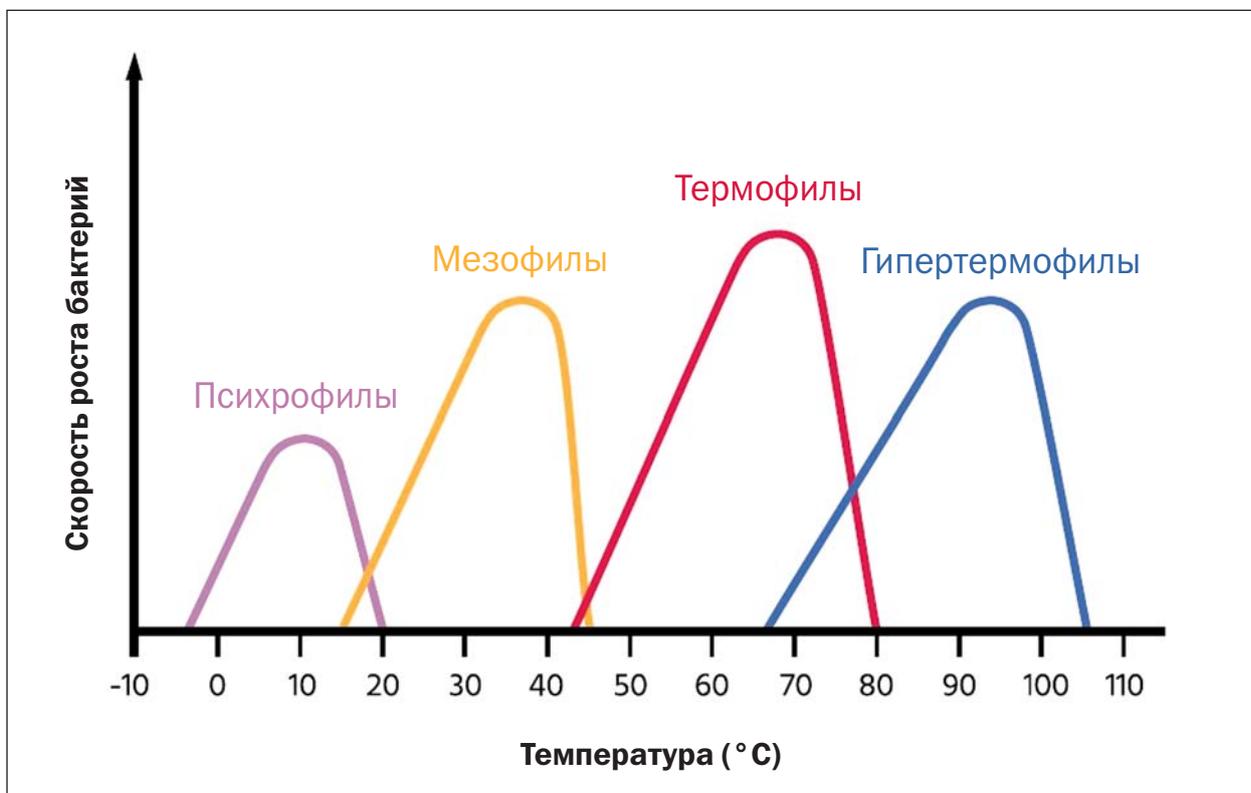


Рис. 2. Зависимость скорости роста микроорганизмов от температуры

Следует отметить, что кривые роста бактерий стремятся к оптимальным условиям температуры. Считается, что это отражает ускорение денатурации белков при повышении температуры выше уровня, оптимального для роста микроорганизма.

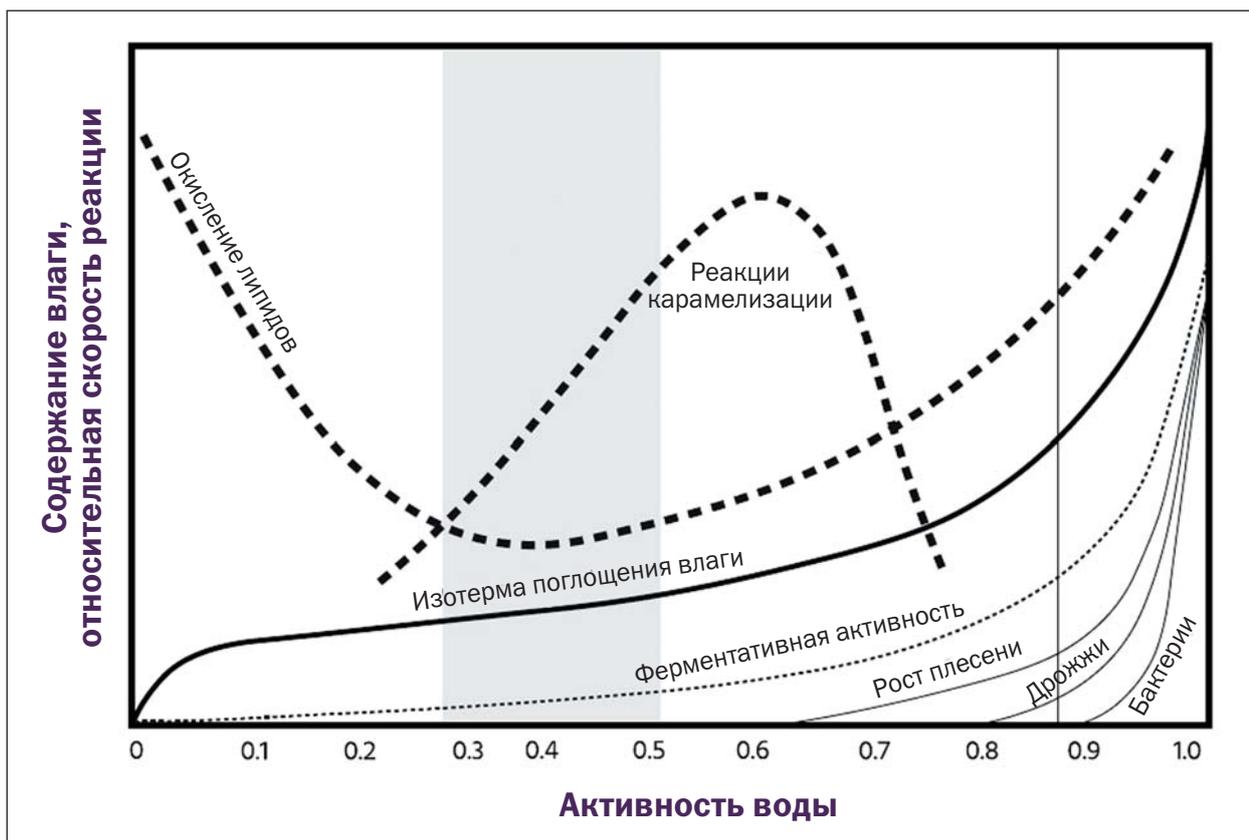


Рис. 3. Взаимосвязь роста бактерий и активности воды

«Активность воды ( $aW$ ) – это отношение давления водяного пара в продукте ( $P$ ) к давлению пара чистой воды ( $P_0$ ) при той же температуре. Ее числовое значение составляет  $1/100$  величины относительной влажности (*Relative Humidity – RH*), создаваемой продуктом в закрытой системе. *RH* может быть рассчитана на основе прямых измерений парциального давления водяного пара или точки росы, а также посредством косвенных измерений датчиками, физические или электрические характеристики которых изменяются в зависимости от величины *RH*.

Взаимосвязь между  $aW$  и равновесной относительной влажностью (*Equilibrium Relative Humidity – ERH*) представлена следующими уравнениями:

$$aW = P/P_0 \text{ и } ERH (\%) = aW \times 100.$$

В помещениях с относительной влажностью воздуха менее 60 % рост микроорганизмов и прорастание спор весьма маловероятны (рис. 3). На рисунке 4 представлена взаимосвязь условий окружающей среды и комфортных условий [9].

Вегетативные клетки обычно переносятся на частицах (например, чешуйках кожи) и являются нестойкими. Споры плесени и бактерий гораздо

устойчивее. Они способны существовать в виде отдельных спор, а затем расти при попадании в подходящую среду. Они заносятся на объекты людьми или с материалами.

Длина спор бактерий обычно составляет 1–2 мкм, а диаметр – 0,5–1,0 мкм. Споры плесени обычно длиннее – от 4 до 20 мкм [10]. Микотоксины, продукты жизнедеятельности некоторых видов плесени (вторичные метаболиты), имеют размер порядка 0,1 мкм. Споры плесени видов *Aspergillus* и *Penicillium* могут иметь размер от 1 до 8 мкм.

Следует помнить, что хотя высокоэффективные воздушные фильтры (*High-Efficiency Particulate Air – HEPA*) и фильтры сверхвысокой очистки воздуха (*Ultra-Low Particulate Air – ULPA*) эффективны против загрязнения микроорганизмами, они не обеспечивают абсолютную очистку. При достаточно высокой микробной нагрузке на такие фильтры возможно проникновение микроорганизмов.

### Места хранения

Согласно статье 659 USP «Требования к упаковке и хранению» [11], в зависимости от температуры и влажности воздуха, необходимых для

надлежащего хранения материалов, различают следующие условия:

- морозильная камера;
- холодильник;
- холод;
- прохлада;
- контролируемая комнатная температура (ККТ);
- тепло; и
- чрезмерное тепло.

Касательно температуры и хранения в статье 659 USP указано:

«В некоторых фармакопейных статьях даны конкретные указания относительно условий хранения (например, температуры или влажности), при которых изделие должно храниться и отгружаться. Необходимо соблюдать эти указания, за исключением случаев, когда на этикетке изделия указаны иные условия хранения, основанные на результатах исследований стабильности. Если в маркировке изделия нет конкретных указаний или ограничений, то изделия должны быть защищены от влаги, замораживания и чрезмерного тепла, а также, при необходимости, от света во время транспортировки и дистрибуции. На фармацевтические субстанции требования настоящего стандарта не распространяется.»

Основываясь на данных указаниях, мы понимаем, что условия «хранения при комнатной температуре» для складов с таким хранением, должны соответствовать руководству USP по контролируемой комнатной температуре, в котором говорится: «Места для хранения, классифици-

руемые как зоны с условиями “хранения при комнатной температуре”, должны иметь среднюю температуру не выше 25 °С с допустимым диапазоном от 15 до 30 °С» [11].

В статье 659 USP имеется следующее определение «контролируемая комнатная температура» [11]:

*«Температура 20-25 °С (68–77 °F), соответствующая привычной и обычной рабочей среде, поддерживается термостатически. Также применяются следующие условия. Средняя кинетическая температура не должна превышать 25 °С. Допускаются колебания от 15 °С до 30 °С (59–86 °F), которые встречаются в аптеках, больницах, на складах и во время транспортировки. Если средняя кинетическая температура не превышает 25 °С, допускаются скачки до 40 °С продолжительностью не более 24 ч. Скачки выше 40 °С допустимы только по разрешению производителя.»*

*В маркировке изделий могут быть указаны условия хранения: «при контролируемой комнатной температуре», при «20–25 °С»; возможны также другие формулировки, основанные на той же средней кинетической температуре ...*

*Изделие, для которого предписано хранение при контролируемой комнатной температуре, также может храниться и транспортироваться в прохладном месте или в холодильнике, если иное не указано в отдельной фармакопейной статье либо на этикетке.»*

Поэтому в местах хранения, классифицируемых как зоны «при комнатной температуре», предполагается средняя температура не выше 25 °С с допустимым диапазоном от 15 °С до 30 °С.

## ВАЛИДАЦИОННАЯ ЛАБОРАТОРИЯ АСЕПТИКА



**KIT ASEPTICA FOG GEN** - генератор тумана для визуализации воздушных потоков в ламинарных зонах и чистых помещениях

127474, г. Москва, Дмитровское ш., д. 60 Тел.: (495) 585-88-15, (495) 274-01-02 E-mail: aseps5858815@gmail.com www.aseptica.biz

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕМПЕРАТУРНОМУ ДИАПАЗОНУ

### Места для хранения с контролируемой комнатной температурой

В руководстве по контролируемой комнатной температуре Фармакопеи США дано понятие средней кинетической температуры, под которой понимается «единая расчетная температура, при которой общее количество распадов за определенный период времени равно сумме отдельных распадов, которые происходят при разных температурах» [11]. Однако общепринятой практикой является установка технологических (предупреждающих) сигналов тревоги в местах хранения с контролируемой комнатной температурой при температурах 20 °С и 25 °С и аварийных (требующих действий) сигналов тревоги для таких помещений при температурах 15 °С и 30 °С. Следует помнить, что чем шире используемый диапазон рабочих температур, тем меньше потребление электроэнергии на обогрев, охлаждение, увлажнение и осушение помещений.

### Производственные зоны

В производственных и складских помещениях температура обычно поддерживается в диапазоне от 15 до 25 °С, кроме случаев, когда процесс или продукт требует более строгого контроля. Для комфорта человека допустимый диапазон может быть широким (например, 20±5 °С). Однако общепринятой практикой является поддержание температуры в более узком диапазоне (например, 20±2–3 °С), а в некоторых случаях, в частности для устаревших систем контроля, которые могут недостаточно эффективно контролировать температуру, рекомендуется использовать диапазон, допускающий достижение максимального и минимального значений температуры. Также хорошей практикой с точки зрения сокращения потребления электроэнергии является сезонное смещение значения поддерживаемой температуры с учетом изменения восприятия комфорта персонала в зависимости от времени года (рис. 1).

Если пределы температуры определяются требованиями к процессу или продукту, передовой производственной практикой является учет погрешности измерительного прибора в диапазоне предупреждающих сигналов. Национальный совет по экологическому балансу считает, что погрешность прибора не должна превышать

1,0 % от показаний [12]. Это обстоятельство нужно учитывать при установке значений для подачи предупреждающих сигналов.

В идеале уровни, при которых срабатывает сигнализация, должны определяться после наблюдения за изменчивостью конкретных систем. Обычно устанавливается небольшая временная задержка в системе сигнализации во избежание ложных сигналов тревоги, вызванных кратковременными колебаниями из-за притока воздуха из соседней зоны с другими условиями или любым другим шумом.

### ПРОЕКТНЫЕ УСЛОВИЯ

Обычно проектные условия определяются факторами комфорта, за исключением случаев, когда для продукции или процессов требуются особые условия, выходящие за пределы параметров комфорта. Поэтому краткосрочные отклонения от заданных условий часто не оказывают влияние на ощущение комфорта. В таблице 3 приведены рекомендуемые диапазоны температур для использования в качестве проектных условий для различных помещений, включая контролируемые неклассифицированные помещения. Разъяснение о контролируемых неклассифицированных помещениях дано в статье, опубликованной в журнале «Pharmaceutical Engineering», № 2, 2017 г. [13]:

*«Зоны, в которых системы HVAC специально разработаны для снижения уровня содержания загрязняющих веществ в воздухе ниже, чем в окружающей среде, а температура и относительная влажность контролируются более жестко, чем в окружающей среде. Требования к контролю условий в таких зонах относятся к конструкции системы. Обычно проводится квалификация установки. Никакие требования по специальному контролю твердых частиц не предъявляются. Такие зоны имеют систему отопления, охлаждения и фильтрации, которые отвечают минимальным значениям эффективности 13 (F7) или выше. Иногда эти зоны называют фармацевтическими или чистыми зонами фармацевтических предприятий.»*

Основываясь на собственном опыте определения комфортных условий для операторов в спецодежде для работы в помещениях с разной классификационной категорией, представленные значения температуры ниже, чем рекомендовано в шестом томе «Биофармацевтические производственные инженерно-технические сооружения» второго издания Базового руководства ISPE [14].

**Таблица 3**

Рекомендуемые диапазоны температуры для проектных условий производственных помещений<sup>a</sup>

Помещение	Нижний предел, °C	Рабочий диапазон, °C	Верхний предел, °C
Производственные помещения	5	15–27	90
Чистые помещения (техническое помещение)	5	20–25	65
Склад сырья (в условиях окружающей среды)	10	15–30	35
Склад сырья	15	20–25	30
Контролируемые неклассифицированные помещения	15	20–24	30
Контролируемые неклассифицированные помещения+ / Класс D	15	18–22	30
ISO 8/ Класс C	15	18–22	30
ISO 7/ Класс B	14	17–20	30
ISO 5/ Класс A	14	17–20	30
Готовая продукция (охлажденная)	2	3–7	8
Готовая продукция (контролируемая комнатная температура)	15	20–25	30

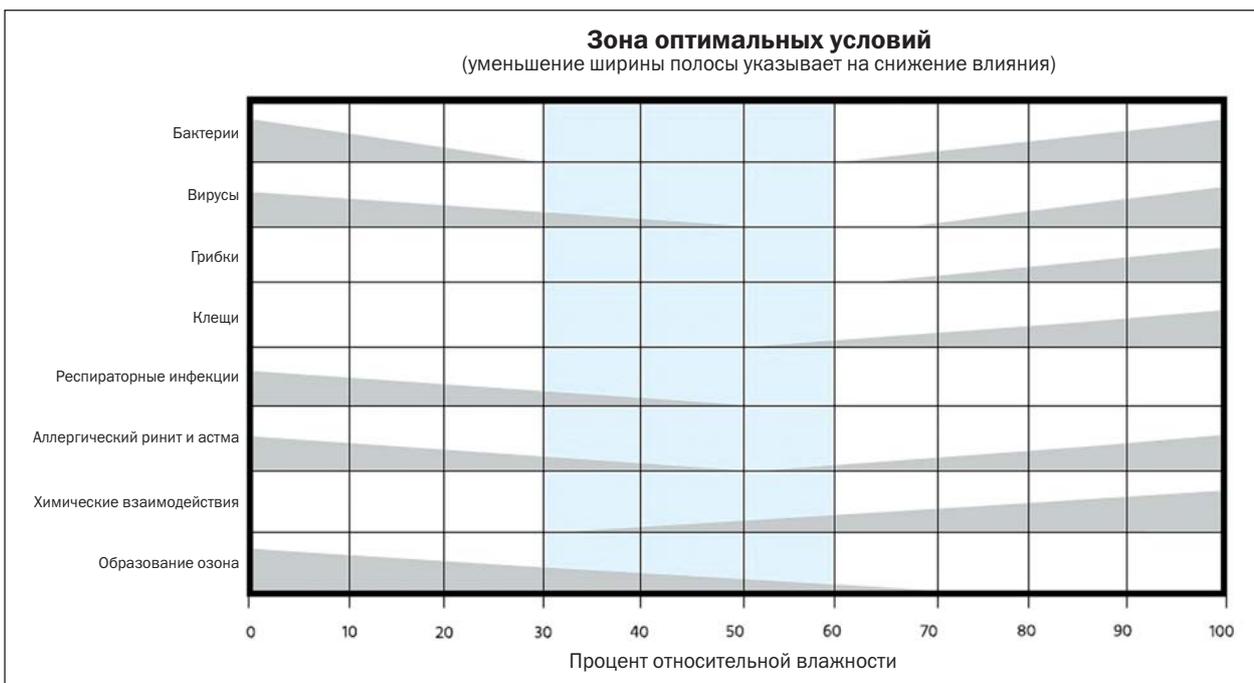
<sup>a</sup> Сигналы тревоги должны быть установлены для температур, близких к пределам рабочего диапазона, чтобы обеспечить раннее оповещение о потенциальной проблеме. Указанные пределы предлагаются для начальных настроек, используемых при сборе эксплуатационных данных.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАПАЗОНУ ВЛАЖНОСТИ

### Проектирование и рабочие диапазоны

Руководящие указания предполагают, что уровень влажности, как и уровень температуры, должен соответствовать продукту и процессу, а также обеспечивать комфорт оператора, препятствовать шелушению кожи и потоотделению. Поэтому при отсутствии воздействия влажности на продукт и процесс относительная влажность обычно

поддерживается в пределах установленного диапазона на уровне менее 60 % (рис. 4). Нижний предел относительной влажности определяется местными особенностями и практикой. Регулирование нижнего диапазона влажности обычно не имеет значения при решении проблем, связанных с микроорганизмами, однако оно может быть важным для контроля статического электричества, комфорта персонала и шелушения кожи.



**Рис. 4.** Условия окружающей среды и комфорт (источник: [9])

Приемлемый диапазон может быть широким. Часто встречаются диапазоны допустимой влажности – от 30 % до 60 %, которые рекомендованы ASHRAE [4] (рис. 4) и Базовым руководством ISPE [14]. Некоторые компании успешно расширяют допустимый диапазон относительной влажности – от 20 % до 70 %, в зависимости от их местоположения (с учетом местной флоры и фауны, методов очистки и т.д.).

Для достижения приемлемого диапазона обычно поддерживают значения относительной влажности в пределах 25–55 %, а в случае отклонения от этих пределов позволяют системе ее корректировать. Эти пределы можно менять по сезонам, учитывая изменение восприятия комфорта персонала, в зависимости от времени года (рис. 1).

### **Места хранения**

В зависимости от влажности, согласно Фармакопее США, надлежащее хранение материалов может осуществляться в сухих и произвольных (неуточненных) условиях. Определение «сухого» места приведено в статье 659 USP [11]:

*«Место, в котором среднее значение относительной влажности воздуха не превышает 40 % при 20 °C (68 °F) или не превышает эквивалентное давление водяного пара при других температурах. Определение влажности в конкретном месте может быть выполнено посредством прямого измерения. Определение основано на результатах измерений, проведенных не менее чем на 12 равноудаленных участках в течение либо сезона, либо года, либо периода хранения изделия, если это подтверждается зарегистрированными данными. Если среднее значение относительной влажности воздуха не превышает 40 %, допускается кратковременное увеличение относительной влажности до 45 %. Хранение в контейнере, валидованном для защиты изделия от водяных паров (включая хранение нефасованного продукта), считается сухим местом.»*

### **Установка значений для предупреждающего сигнала о влажности и для времени его задержки**

Следует отметить, что при постоянной абсолютной влажности воздуха RH увеличивается при снижении температуры, что делает низкотемпературные среды более восприимчивыми к превышению пределов RH. Если для продукта или процесса требуется определенный уровень влажности, то более эффективным может оказаться контроль

абсолютной влажности воздуха (1 г воды на 1 кг воздуха), которая не зависит от температуры. Часто проблема влажности воздуха связана с парциальным давлением водяного пара.

Высокие значения RH могут инициировать биологический процесс. Поскольку процессы прорастания спор плесени или размножения бактерий имеют собственные константы времени, то можно установить задержку предупреждающего сигнала о влажности более короткую, чем время, необходимое для завершения биологического процесса, но более длительную, чем время, за которое выполняются обычные влажные работы (например, уборка). В случае с распространенными видами плесени период их прорастания на строительных материалах обычно превышает 24 часа. Поэтому существует период времени, в течение которого любой уровень относительной влажности (даже близкий к 100 %) может быть допущен на непродолжительное время, хотя возможно, что скорость прорастания плесени будет увеличиваться с повышением RH. На этом принципе основана обычная влажная уборка, поскольку наносимая на поверхность вода не будет способствовать размножению плесени, если она испаряется за разумное время. Однако если в помещении (например, в душе) долго сохраняется высокий уровень влажности, возможно размножение микроорганизмов.

При установке предупреждающего сигнала надо учитывать погрешность показаний прибора. Национальный совет по экологическому балансу рекомендует, чтобы эта погрешность прибора находилась в пределах 2 % от диапазона его показаний [12]. Это означает, что в сумме с погрешностью измерительного прибора отклонения от диапазона предупреждающего сигнала обычно должны составлять не меньше  $\pm 5\%$ .

По этим причинам рекомендуется, чтобы предупреждающие сигналы о влажности включались с задержкой, что связано с отклонениями уровня относительной влажности воздуха в результате обычных действий (открывание дверей, уборка и т.д.). Обычно задержка сигнала тревоги составляет 1–4 часа, поскольку этого времени, как правило, хватает для завершения уборки, но недостаточно для значительного разрастания колоний микроорганизмов или прорастания спор плесени. С учетом времени, в течение которого происходит распространение микробных загрязнителей на конкретном участке, возможны задержки до 24 часов.

Для существующих объектов, где не предусмотрен контроль уровня относительной влажности

воздуха ниже 65 %, можно использовать 12-часовую задержку сигнала тревоги при относительной влажности воздуха, превышающей 70 %. Устройства предупреждающих сигналов о более низком уровне относительной влажности воздуха могут быть установлены с учетом местной практики.

Следует обратить внимание, что во всех случаях должна иметься местная вытяжка для паров, в том числе образующихся при мойке деталей и очистке/санитарной обработке оборудования.

### Проектные условия

Обычно проектные условия определяются исходя из факторов комфорта и верхних пределов уровня относительной влажности воздуха для предотвращения роста микроорганизмов (за исключением ситуаций, когда для продуктов или процессов требуются особые условия, например, при производстве шипучих таблеток). Можно еще раз отметить, что краткосрочные отклонения от заданных параметров обычно не приводят к потере качества продукта. В таблице 4 представлены рекомендуемые диапазоны относительной влажности воздуха, которые можно использовать в качестве проектных условий для различных помещений.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ ПО БОРЬБЕ С ПЛЕСЕНЬЮ

Споры грибов присутствуют всегда. Если преобладающие условия не способствуют их росту, то проблем не возникает, однако в большинстве технических сооружений такие проблемы существуют. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний, если здания остаются влажными более 48 часов (например, после наводнения или урагана), то вполне вероятен видимый и резкий рост плесени [15].

Проблемы с плесенью могут быть выявлены по повышенному количеству частиц и последующему появлению видимых признаков загрязнения, или посредством мониторинга производственной среды. По словам отраслевого специалиста по реставрации «в идеальных условиях (при оптимальной температуре и уровне влажности) плесени требуется от 24 до 48 часов для прорастания спор и роста. Как правило, колонизация плесенью начинается через 3–12 дней, и становится видимой примерно через 18–21 день» [16].

Чтобы плесень проросла и размножилась, требуются условия, способствующие росту. Например, утечка воды из трубы может привести к ее проникновению в гипсокартон или панели

**Таблица 4**

Рекомендуемые диапазоны RH для проектных условий производственных помещений<sup>a</sup>

Помещение	Нижний предел RH, %	Рабочий диапазон RH, %	Верхний предел RH, %
Производственные помещения	N/A/ Не установлен	≤ 80	90
Чистые помещения (техническое помещение)	N/A/ Не установлен	≤ 60	65 <sup>b</sup>
Склад сырья (в условиях окружающей среды)	N/A/ Не установлен	20–80	90
Склад сырья (контролируемый)	N/A/ Не установлен	30–60	65 <sup>b</sup>
Контролируемые неклассифицированные помещения	25	30–60	65 <sup>b</sup>
Контролируемые неклассифицированные помещения+/ Класс D	25	30–60	65 <sup>b</sup>
ISO 8/ Класс C	25	30–60	65 <sup>b</sup>
ISO 7/ Класс B	25	30–60	65 <sup>b</sup>
ISO 5/ Класс A	25	30–60	65 <sup>b</sup>
Готовая продукция (охлажденная)	N/A/ Не установлен	20–80	90
Готовая продукция (контролируемая комнатная температура)	N/A/ Не установлен	20–75	80
Хранение в сухом месте (контролируемая комнатная температура)	N/A/ Не установлен	30–40	45

<sup>a</sup> Более широкие рабочие диапазоны с повышенными верхними пределами были успешно использованы при соответствующей квалификации и мониторинге влияния относительной влажности воздуха на местный рост микробов. Для своевременного уведомления о возможной проблеме сигналы тревоги должны быть установлены для значений, близких к пределам рабочих диапазонов. Представленные в таблице пределы рекомендуются в качестве начальных параметров на время сбора эксплуатационных данных.

<sup>b</sup> Верхние пределы могут быть повышены на основании надлежащей квалификации и накопленных данных.

чистого помещения. Также вода, используемая при уборке, может пройти через соединительный стык и попасть на древесину. В холодильной или морозильной камере плесень может вырасти в том случае, если высокая влажность возникает по причине внутренней утечки воздуха из технических коммуникаций, что приводит к конденсации воды внутри камеры.

При подозрении или подтверждении наличия плесени стоит обратить внимание на моменты, указанные ниже.

- Остаточная влажность в воздуховодах. Распространенными источниками влаги являются поврежденные пароизоляционные мембраны на изоляции воздуховодов или неполный слив воды из системы увлажнения.
- Остаточная влага в вентиляционных установках (*Air-Handling Unit* – АНУ) и около них. Неполный слив из сборников конденсата под охлаждающими змеевиками, плохая герметизация теплоизоляционных панелей АНУ и утечка воздуха из секции отрицательного давления могут способствовать накоплению влаги и образованию конденсата.
- Высокий уровень влажности в помещении. Рассмотреть возможность снижения уровня относительной влажности воздуха примерно до 55 %.
- Утечка загрязненного воздуха. Определить, меняется ли направление воздушного потока хотя бы кратковременно. Эта проблема может быть связана с недостаточной герметичностью стеновых панелей чистого помещения. Например, когда система HVAC технологической зоны отключена на время дезинфекции, за-

грязненный воздух может просочиться внутрь помещения через плохо герметизированные стыки между панелями. Так как в соседней служебной зоне давление немного выше, оттуда через некачественный стык может проникнуть загрязнение.

- Санитария и методы уборки. Все ли чистящие материалы (включая швабры) продезинфицированы? Являются ли чистящие или дезинфицирующие материалы потенциальными источниками загрязнения?
- Перенос спор из другой зоны. Например, загрязнение может произойти, если техник перекатывает тележку из одного здания в другое, при этом ее колеса не очищаются должным образом (предпочтительно использовать специальные тележки). Загрязнители также могут переноситься из одной области в другую на обуви или одежде работника.
- Тщательность герметизации чистых помещений. В одном случае плесень может быть найдена на фанерной обшивке за отделкой стен, где герметизация недостаточна. В другом случае плесень может быть обнаружена в отверстии в верхней части деревянной двери, облицованной нержавеющей сталью.
- Источники конденсата между стенами из-за градиента температуры между соседними помещениями. Например, если в холодном помещении запотеваает стена, проверьте, правильно ли расположена влагонепроницаемая мембрана.
- К образованию конденсата может привести оборудование, работающее при температуре ниже точки росы охлаждаемого помещения.



**академлаб**  
независимая лаборатория

**АКАДЕМЛАБ® —**  
**ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР**  
**В ОБЛАСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА**



**ИСПЫТАНИЯ  
ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**



**КВАЛИФИКАЦИЯ  
ОБОРУДОВАНИЯ**



**КВАЛИФИКАЦИЯ СКЛАДОВ  
И ИНЖЕНЕРНЫХ СИСТЕМ**



**ВАЛИДАЦИЯ  
ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА**



**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ  
АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК**



**КОНСУЛЬТАЦИИ, АУДИТ,  
РАЗРАБОТКА ДОКУМЕНТОВ**

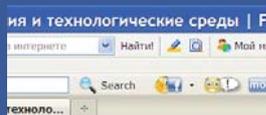


**ОТДЕЛ ВАЛИДАЦИИ.РФ**

При обнаружении плесени требуются незамедлительные меры. Очистка или дезинфекция загрязненных пористых материалов затруднена, поэтому их рекомендуется заменить. Например, если загрязнен гипсокартон, то единственным выходом из ситуации является его демонтаж и замена. Для непористых материалов очистка и дезинфекция могут быть эффективными после устранения источника влаги.

### Список литературных источников

1. European Commission. "Chapter 3: Premise and Equipment." In EudraLex Vol. 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 1: Basic Requirements for Medicinal Products. 2015. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter\\_3.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf).
2. European Commission. "Annex 1: Manufacture of Sterile Medicine Products." In EudraLex Vol. 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part 1: Basic Requirements for Medicinal Products. 2008. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008\\_11\\_25\\_gmp-an1\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf).
3. US Food and Drug Administration. 21 CFR 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>.
4. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers. ANSI/ASHRAE Standard 55: Thermal Environmental Conditions for Human Occupancy. Peachtree Corners, GA: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers, 2017.
5. Chartered Institute of Building Services Engineers. "CIBSE Guides." Accessed 26 January 2021. <https://www.cibse.org/knowledge/cibse-publications/cibse-guides>.
6. OpenStax CNX. "Temperature and Microbial Growth." In OpenStax Microbiology. Accessed 14 October 2020. <https://courses.lumenlearning.com/microbiology/chapter/temperature-and-microbial-growth>.
7. International Society for Pharmaceutical Engineering. Good Practice Guide: Process Gases. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2011.
8. United States Pharmacopeial Convention. "USP<1112>: Application of Water Activity Determination to Nonsterile Pharmaceutical Products." In US Pharmacopeia. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
9. Arundel, A. V., E. M. Sterling, J. H. Biggin, and T. H. Sterling. "Indirect Health Effects of Relative Humidity in Indoor Environments." *Environmental Health Perspectives* 65 (1986): 351–361. doi:10.1289/ehp.8665351.
10. Grabianowski, E. "HEPA Filter Air Purifiers for Mold Spores: What to Look for." Molekule blog. Published 12 April 2019. <https://molekule.science/hepa-filter-air-purifiers-for-moldspores-what-to-look-for>.
11. United States Pharmacopeial Convention. "USP <659>: Packaging and Storage Requirements." In US Pharmacopeia. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
12. National Environmental Balancing Bureau. Procedural Standards for Testing, Balancing, and Adjusting of Environmental Systems. 2005. [http://www.nebb.org/assets/1/7/PST\\_TAB\\_2005.pdf](http://www.nebb.org/assets/1/7/PST_TAB_2005.pdf).
13. Farquharson, G. J., and N. A. Goldschmidt. "Understanding Cleanliness Classifications for Life Sciences Facilities." *Pharmaceutical Engineering* 37, no. 2 (2017): 38–42. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2017/understanding-cleanliness-classifications-life-science>.
14. International Society for Pharmaceutical Engineering. Baseline Guide Vol 6: Biopharmaceutical Manufacturing Facilities, 2nd ed. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2013.
15. Brandt, M., C. Brown, J. Burkhart, et al., for Centers for Disease Control and Prevention. "Mold Prevention Strategies and Possible Health Effects in the Aftermath of Hurricanes and Major Floods." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 55, no. RR08 (2008): 1–27. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5508a1.htm>.
16. Blue River Restoration Services. "How Long Does It Take Mold to Grow?" Accessed 14 October 2020. [https://www.brrnational.com/post/how-long-does-it-take-for-mold-to-grow#:~:text=Under%20ideal%20conditions%20\(optimal%20temperature,in%20about%2018%2D21%20days.](https://www.brrnational.com/post/how-long-does-it-take-for-mold-to-grow#:~:text=Under%20ideal%20conditions%20(optimal%20temperature,in%20about%2018%2D21%20days.) ■



facebook



### Присоединяйтесь к нам в Facebook!

Для наших читателей это хорошая возможность для профессионального знакомства и эффективного общения. Новости, анонсы статей, ответы на вопросы, комментарии экспертов – все это вы найдете на странице Группы компаний Виалек в одной из наиболее популярных социальных сетей.

[www.facebook.com/vialek24/](http://www.facebook.com/vialek24/)

