



EESTI MAAÜLIKOOL
Tehnikainstituut

Markel Padar

**RAVIMITE PAKENDAMISE TOOTMISTSOONI
VENTILATSIOONISÜSTEEM**

**PHARMACEUTICAL PACKAGING ZONE VENTILATION
SYSTEM**

Bakalaureusetöö
Tehnika ja tehnoloogia õppekava

Juhendajad: Andres Annuk, *PhD*
Urmas Rein, vaneminsener, Acino Estonia OÜ

Tartu 2021

Eesti Maaülikool Kreutzwaldi 1, Tartu 51014		Bakalaureusetöö lühikokkuvõte	
Autor: Markel Padar		Õppekava: Tehnika ja tehnoloogia	
Pealkiri: Ravimite pakendamise tootmistsooni ventilatsioonisüsteem			
Lehekülgi: 38	Jooniseid: 15	Tabeleid: 9	Lisaid: 0
<p>Osakond / Õppetool: Energiakasutuse õppetool</p> <p>ETIS-e teadusvaldkond ja CERC S-i kood: 4. Loodusteadused ja tehnika, 4.17.</p> <p>Energeetikaalased uuringud; T140 Energeetika.</p> <p>Juhendaja(d): Andres Annuk, <i>PhD</i>; Urmas Rein, vaneminsener, Acino Estonia OÜ</p> <p>Kaitsmiskoht ja -aasta: Tartu, 2021</p>			
<p>Bakalaureusetöö eesmärgiks on uurida Põlvas asuva ravimite pakendamise tegeleva tehase ventilatsioonisüsteemi ning leida energiasäästu eesmärgil tööväliseks ajaks vähendatud võimsusega ventilatsiooni töörežiim. Tehase ventilatsioonisüsteem töötab katkematult täisvõimsusel ja määratud puhtusklassi tagamiseks vajaliku õhu töötlemise kulud moodustavad 55% ettevõtte kogu energiatarbest. Süsteemi juhtimine on kulukas ja piiratud võimalustega ja tehnilised lahendused ei ole energiasäästlikud. Bakalaureusetöö teoreetilises osas uuritakse ravimite pakendamise seotud GMP ja ISO suuniseid ning nõudeid. Uuritakse vaadeldava tehase ventilatsioonisüsteemi ja tsoneeringu kontseptsiooni ning esitatakse ettepanekud ventilatsioonisüsteemi parendamiseks. Töö praktilises osas leitakse ventilatsioonisüsteemile tööväliseks ajaks vähendatud võimsusega režiim ning tõestatakse mõõtmiste teel keskkonna vastavus kehtestatud normidele. Mõõtmised teostatakse kolme samaväärse kordusena, et oleks tagatud saadud tulemuste usaldusväärsus. Tõestatakse dokumenteeritult, et vähendatud võimsusega töörežiimi olukorras on tagatud nõuetele vastav õhu kvaliteet, õhu liikumise suund ja mikrobioloogiline puhtus. Arvutuslikult säästab uus töörežiim 37% kogu ventilatsioonisüsteemi energiatarbest. Lisaks kaardistatakse ära olukord tootmistsoonis ventilatsioonisüsteemi seiskumisel, mis saab ettevõttes olema mõju hindamise aluseks avarii olukordade puhul. Avastatud kõrvalekalded vajavad edasist uurimist ja vajadusel täiendavaid katseid ning mõõtmisi.</p>			
Märksõnad: head tootmistavad, tsoneeringu kontseptsioon, õhuosakesed, energiatõhusus.			

Estonian University of Life Sciences Kreutzwaldi 1, Tartu 51014		Abstract of Bachelor's Thesis	
Author: Markel Padar		Curriculum: Engineering	
Title: Pharmaceutical Packaging Zone Ventilation System			
Pages: 38	Figures: 15	Tables: 9	Appendixes: 0
<p>Department / Chair: Chair of Energy Engineering</p> <p>Field of research and (CERC S) code: 4. Natural Sciences and Engineering; 4.17. Energetic Research; T140 Energy research</p> <p>Supervisor: Andres Annuk, <i>PhD</i>; Urmas Rein, senior engineer, Acino Estonia OÜ</p> <p>Place and date: Tartu, 2021</p>			
<p>The aim of the bachelor's thesis is to study the ventilation system of a pharmaceutical packaging plant in Põlva and to find a suitable operation mode with reduced air flow for non-working time in order to save energy. Ventilation system operates continuously at full capacity and the cost of the air treatment is 55% of the company's total energy consumption. Technical solutions are not energy efficient and manual operating is with limited possibilities and expensive. In the theoretical part of the bachelor's thesis the GMP and ISO guidelines and requirements related to the pharmaceutical packaging are examined. The concept of the ventilation system and zoning of the observed plant is studied and proposals for the improvement of the ventilation system are presented. In the practical part of the work, a reduced power mode is found for the ventilation system for non-working hours and the compliance of the environment is proved by measurements. Relevant measurements are repeated three times to ensure the reliability of the results. It is documented that the required air quality, air flow direction and microbiological purity are ensured in the reduced power mode. The new operating mode saves 37% from the entire ventilation system energy consumption. In addition the shutdown situation of the ventilation system in the production zone is mapped, which will be the basis for an impact assessment in the future. Detected deviations require further investigation and additional tests and measurements.</p>			
Keywords: good manufacturing practice, zoning conception, air particles, energy efficiency.			

SISUKORD

SISSEJUHATUS	5
1. NÕUDED VENTILATSIOONISÜSTEEMILE.....	7
1.1 Õhuvahetus tootmisruumides.....	7
1.2 Õhu filtreerimine	8
1.3 Differentiaalarõhud tootmistsoonis	10
1.4 Sisekliima nõuded	10
1.5 Mikrobioloogilised nõuded.....	11
2. VAADELDAVA TEHASE TSOONIKONTSEPTSIOON	12
2.1 Tsoon E.....	13
2.2 Tsoon F.....	14
2.3 Tsoon G	14
2.4 Ventilatsioon	15
2.4.1 Sissepuhkesüsteemi kirjeldus.....	15
2.4.2 Väljatõmbesüsteemi kirjeldus	16
3. VENTSÜSTEEMI PARENDUSETTEPANEKUD	18
4. VÄHENDATUD VÕIMSUSEGA TÖÖREŽIIMI LEIDMINE	20
4.1 Riskihindamine	21
4.2 Muudatuse plaan	22
4.3 Tehniline lahendus	23
4.4 Ruumide rõhuerinevuste mõõdistamised.....	24
4.4.1 Mõõdistamiste tulemused	26
4.5 Ruumide õhu osakeste mõõdistamised.....	27
4.6 Mõõdistamine ventilatsiooni seiskumise olukorras	29
4.7 Mikrobioloogilised mõõtmised	31
4.8 Töörežiimide lülitamine	31
4.9 Tulemuste analüüs.....	32
KOKKUVÕTE	33
KASUTATUD KIRJANDUS	35
PHARMACEUTICAL PAKAGING ZONE VENTILATION SYSTEM.....	36
LIHTLITSENTS	38

SISSEJUHATUS

Ravimite tootmisel ja pakendamisel kehtivad võrreldes enamuse tööstusharudega oluliselt karmimad nõuded ning regulatsioonid. Oluline on toimiva kvaliteedijuhtimise süsteemi olemasolu, mis liidab tootmistegevust mõjustavad valdkonnad tervikuks, et tagada kvaliteetse ning tarbijaile ohutu ravimi õigeaegne ja järjepidev saadavus. Peamiseks alustalaks sobivate lahenduste leidmisel on Euroopa Ühenduse GMP-s (Good Manufacturing Practice) ehk heade tootmistavade kogumis kirjeldatud nõuded, soovitused ning suunised [1]. GMP reeglid on pigem filosoofilist laadi ja alati ei ole antud täpseid lahendusi ning nende kirjeldust. Seepärast on oluline leida sobilik kombinatsioon tehnilistest ja protseduurilistest lahendustest, mis tagaksid soovitud tulemuse, kuid oleksid samas ka ratsionaalsed ning lubaksid tegeleda kasumliku ettevõtlusega. Oluline on, et oleks võimalik kontrollida ning tõestada, et tagatud on järjepidev nõuetele vastavus.

Ventilatsioonisüsteemil on eelmainitud eesmärkide saavutamisel väga oluline roll. Ruumides peab olema piisav õhuvahetus, et oleks tagatud lendlevate osakeste madal kontsentratsioon ning seeläbi toote ja seal töötavate inimeste ohutus. Lisaks õhuvahetusele tuleb leida sobiv kontseptsioon ruumidevahelistele rõhuerinevustele, mis on oluline meede ristsaastumise ennetamiseks. Ventilatsioonisüsteemiga tagatakse ka soovitud sisekliima, mis on oluline nii ravimite kvaliteedi tagamiseks kui ka töötajatele sobiva töökeskkonna loomiseks.

Sarnaselt teistele tööstusharudele on ka ravimitega tegelevates tehastes järjest enam tähtsal kohal keskkonna säästlikkus. GMP nõuetele vastavas tootmisettevõttes filtreeritakse nii süsteemi sisse võetavat kui ka hoonest väljastatavat õhku. Eraldi teemaks on tootmisruumides sissepuhkes värske õhu osakaal, mille juures tuleb leida tasakaal kvaliteedi tagamise, hea töökeskkonna ning energiasäästlikkuse vahel.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on uurida vastavaid GMP ja ISO nõudeid ning Põlvas asuva ravimite pakendamise tegeleva tehase ventilatsioonisüsteemi ja tsoneeringu kontseptsiooni vastavust nendele. Samuti pakkuda välja lahendusi süsteemi parendamiseks. Töö praktilises osas leitakse lahendus, mis lubab tööväliseks ajaks ventilatsioonisüsteemi

lülitada vähendatud võimsusega režiimile. Leitakse sobiv automatiseeritud tehniline lahendus ning tõestatakse dokumenteeritult selle sobivus kehtivate nõuetega.

1. NÕUDED VENTILATSIOONISÜSTEEMILE

Tootmistsooni ventilatsioonisüsteemil on kolm peamist ülesannet [2]:

- 1) kaitsta toodet saastumise eest;
- 2) kaitsta töötajat tervisekahjustuse eest;
- 3) kaitsta ümbritsevat keskkonda saastumise ees.

Ravimite pakendamiseks sobilike tingimuste saavutamiseks tuleb erinevaid nõudeid ja lahendusi vaadelda tervikuna ning välja töötada kontseptsioon, mis ühelt poolt on majanduslikult mõistlik, kuid samas on piisav täitmaks regulatsioonide ning kontrollivate funktsioonide ootusi.

1.1 Õhuvahetus tootmisruumides

Õhuvahetust hulka arvestatakse põhimõttel, mis näitab, mitu korda ühe tunni jooksul ruumis õhk vahetub. Selle leidmiseks mõõdetakse ruumi sisse puhutava õhu kogus kuupmeetrites ühe tunni kohta ning saadud tulemus jagatakse ruumi kubatuuriga.

$$ACPH = \frac{s}{v}, \quad (1.1)$$

kus $ACPH$ on õhu vahetuse kordsus tunnis;

s on sissepuhke hulk 1 h jooksul, $\frac{m^3}{h}$;

v on mõõdetava ruumi ruumala, m^3 .

Õhuvahetuse kordsuse vajalik määr sõltub ruumi otstarbest ja üldisest tsoneeringu kontseptsioonist.

GMP ehk heade tootmistavade kogumi suunised annavad soovituslikuks õhuvahetuse kordsuseks 6 kuni 20 korda tunnis [3]. Kindlat normi ei ole määratletud ning tootjal lasub vastutus leida sobivaim lahendus, mis tagab pideva kehtestatud normidele vastava õhu kvaliteedi. Sobiva lahenduse leidmiseks on mõistlik tee esmalt koostada riskianalüüs, mille tulemused on aluseks ventilatsioonisüsteemi disainimisel ja sobitamisel üldisesse kontseptsiooni. Oluline on dokumenteeritult tõestada, et töötav süsteem tagab pideva nõuetele vastavad keskkonnatingimused kogu tootmistegevuse ulatuses. Selleks teostatakse

vastavalt ettevõtte poolt kehtestatud ajavälbale süsteemi kvalifitseerimist ning olukorra monitoorimist.

Ventilatsioonisüsteemi disainimisel tuleb arvestada nõudega, et õhu liikumine ruumis peab olema lahendatud selliselt, mis aitab vähendada ruumis toimuvast tegevusest põhjustatud saastumist. Üldlevinud lahendus on selline, kus õhu liikumine juhitakse ruumides suunaga ülevalt alla, et vähendada lendlevate osakeste osakaalu. Selleks projekteeritakse sissepuhked ruumi lagedele ja väljatõmbed põrandapinna lähedale. Sissepuhke difuuserid tuleb valida vastavalt soovitud õhu liikumise skeemile, arvestades seejuures ruumis töötavate inimeste jaoks sobiva töökeskkonna saavutamise nõuetega.

1.2 Õhu filtreerimine

Filtreerimisel tuleb järgida nõudeid nii ruumidesse sisestatava kui ka väljuva õhu kvaliteedi tagamiseks. Lisaks on energiasäästu eesmärgil võimalik ka kasutada ruumis kasutatud õhu retsirkulatsiooni, kuid seda tehes tuleb järgida täiendavat filtreerimise vajadust.

Nõuded õhu kvaliteedile määratakse vastavalt ruumide otstarbele. Ruumide klassifikatsioon määratakse ISO 14644 järgi. Ravimite pakendamisel kuuluvad primaarpakendamise ruumid klassi ISO 8, mis on kõige madalam puhasruumi tase [4]. Sekundaarpakendamise ruumid kuuluvad klassi ISO 9, mida loetakse kontrollitud tingimustega tsooniks, kuid mitte puhasruumiks. ISO standardi järgi peavad puhasruumi ventilatsioonisüsteemid olema varustatud HEPA filtritega. GMP juhised ütlevad samas, et HEPA filter on kohustuslik ainult juhul, kui ruumi õhku retsirkuleeritakse [5]. Kasutades sissepuhkes ainult värsket õhku on lubatud kasutada ka madalama kaitseklassiga filtreid, kuid seejuures peab nende piisav toimivus olema tõestatud.

Õhku, mis sisaldab toksilisi või kergesti süttivate ainete osakesi, ei tohi ruumis retsirkuleeruda. Ruumidest välja juhitava õhu filtreerimisel tuleb lähtuda ruumide kasutusala ja vastavalt sellele valida filtrite klass. HEPA filter on kohustuslik ainult olukorras, kus käideldakse keskkonnale ohtlike aineid [6].

Tabel 1. ISO 14644-1 Puhasruumi standardid [4]

Class	Maximum Particles/m ³					
	≥0.1 μm	≥0.2 μm	≥0.3 μm	≥0.5 μm	≥1 μm	≥5 μm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1,000	237	102	35	8	
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISO 5	100,000	23,700	102,000	3,520	8,320	293
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	2,930
ISO 7				352,000	83,200	2,930
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300
ISO 9				35,200,000	8,320,000	293,000

Ventilatsioonisüsteemi eesmärgipärase toimivuse tõestamiseks on kohustuslik tegeleda tootmisruumide keskkonna monitoorimisega. Ruumidest mõõdetakse kindla regulaarsusega ja kehtestatud proovivõtu skeemi alusel õhuosakeste hulka, mis lubab otsustada, kas keskkond vastab sellele kehtestatud nõuetele ning on sobiv planeeritud tegevuste läbi viimiseks. Kuna õhus lendlevate osakeste hulk sõltub väga suures osas ruumides tehtavatest tegevustest ning seal kasutatud materjalidest, siis võrreldavate tulemuste saamiseks on oluline mõõta ühetaolistes tingimustes.

Olukorras, kus õhuosakeste mõõdistamise tulemused ületavad kehtestatud norme, tuleb läbi viia analüüs, et selgitada välja juurpõhjus. Üldjuhul saab probleemi põhjuseks olla, kas ebapiisav sisse puhutava õhu filtreerimine või ruumi kasutusotstarbele ebasobivalt projekteeritud sisse- ja/või väljatõmbe asetused.

Oluline on tegeleda süsteemi ennetava hooldusega, mis sisaldab süsteemi korrasoleku kontrolli, puhastamist ja filtrite seisukorra monitoorimist ning nende õigeaegset vahetamist. Filtrite olukorda saab kontrollida nende takistuse mõõtmise teel.

1.3 Differentiaalarõhud tootmistsoonis

Õhu liikumise suuna ja intensiivsuse juhtimine on oluline meede ristsaastumise ennetamiseks. Toimiva süsteemi eelduseks on ruumide piisav õhutihedus. GMP seisukohast aksepteeritavaid lahendusi on mitmeid, neist eelistatuim on puhta koridori kontseptsioon, kus ventilatsiooni sissepuhe on suunatud erinevaid ruume ühendavasse koridori ning seda hoitakse tootmisruumide suhtes ülerõhu olukorras. Väljatõmbed asuvad tootmisruumides, mis soodustab tekkivate osakeste ruumidest välja juhtimist ventilatsioonisüsteemi abil. Kuna eelkirjeldatud lahendus on väga energiakulukas, siis praktikas kasutatakse seda peamiselt tootmistegevuse juures, kus eraldub suurtes kogustes toinmeaine osakesi.

Pakendamistegevuse jaoks võib kasutada energiasäästlikumat lahendust, kus määratakse ära rõhu nullpunkt, millest lähtuvalt määratakse kõikidele asjakohastele ruumidele nende rõhu erinevus. Määrata tuleb terviklik kontseptsioon, mis tagab olukorra, kus oleks välistatud õhu ja koos sellega potentsiaalselt levida võiva saastuse sattumine ühes primaarpakendamise ruumist teise. Kuna ruumi uste avamisel tekib järsk rõhu muutus, siis on soovituslik primaarruumide kaitseks kasutada täiendavaid õhulüüse. Õhulüüside kasutamine lubab vähendada erineva puhtusklassiga ruumide rõhuerinevusi, andes kokkuvõttes energiasäästlikuma lahenduse.

Soovitud tingimused võib saavutada ka füüsilise barjääri meetodil. Selleks tuleb erinevad tootmistegevused üksteisest täielikult eraldada ja tõkestada liikumine nende vahel [7].

1.4 Sisekliima nõuded

Sisekliima tingimused peavad tagama keskkonna, mis vastab toote käitlemise nõuetele ning samas on ka sobilik ja mugav seal töötavatele inimestele. Pakendamistegevustega seotud ruumide temperatuur ja õhuniiskus peavad olema juhitavad, monitooritud ja dokumenteeritud. Määratud peavad olema alarmipiirid, mis on piisavad võimaldamaks süsteemi õigeaegset reguleerimist pideva nõuetele vastava keskkonna tagamiseks. Vajalike tingimuste saavutamiseks peab süsteem olema varustatud kütmis- ja jahutusvõimekusega ning õhu niisutamise ja kuivatamise lahendusega. Ruumide niisutamise korral tuleb hinnata riske võimaliku mikrobioloogilise saaste tekkimiseks ning kasutada seda välistavaid lahendusi.

Ventilatsioonisüsteemi projekteerimisel tuleb arvestada vajadusega vältida liigintensiivset õhu liikumist ruumides ja nende vahel. See võib põhjustada ruumis olevate osakeste soovimatut lendlemist, mis tekitab ohu saastumiseks ning töötajate tervisekahjustuseks ravimite toimeainete sisse hingamisel. Samuti võib tekkida ruumides tuuletõmbus, mis ohustab töötajate tervislikku seisundit ning võib põhjustada häireid seadmete töös.

1.5 Mikrobioloogilised nõuded

Mikrobioloogiline puhtus peab olema tagatud nii tootmisruumide õhus kui ka tööpindadel. Lubatud piirnormid on ära määratletud soovituslikult GMP juhistega.

Tabel 2. GMP soovituslikud mikrobioloogilise puhtuse normid [8]

GMP soovituslikud mikrobioloogilise puhtuse piirnormid puhasruumidele				
Klass	Õhu proov pmü/m ³	Setteplaat diameetriga 90 mm pmü/4h	Setteplaat diameetriga 55 mm pmü/4h	Kinda test pmü/kinnas
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Lubatud piirnormid on esitletud tabel 2, kus lühend pmü tähendab kokkuleppelist ühikut, mis väljendab minimaalset mikroobide hulka, mis on võimeline moodustama söötmel eraldiseisvaid pesi ehk kolooniaid [9].

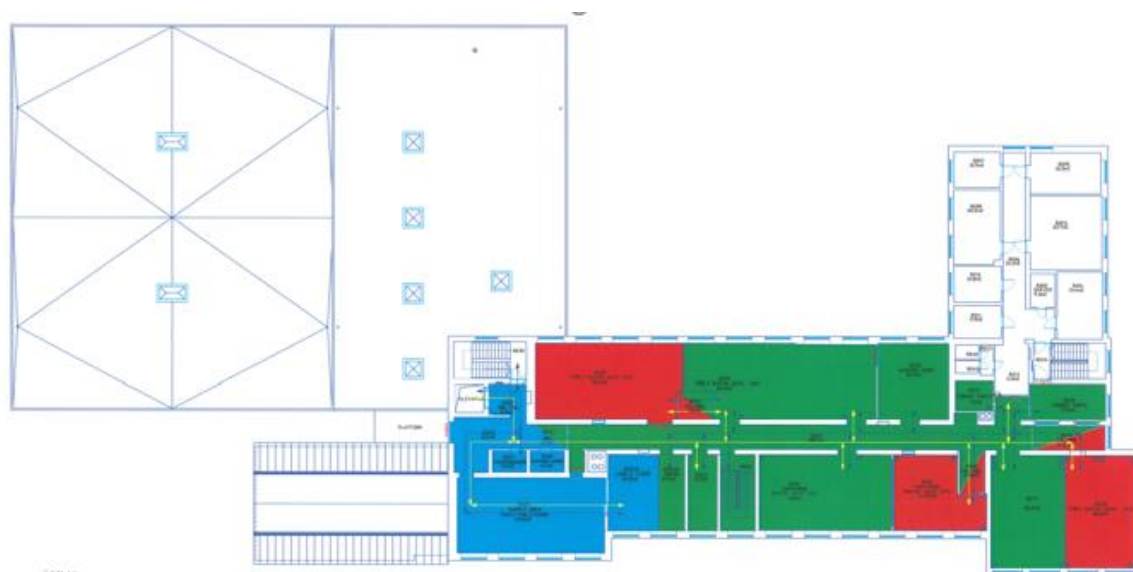
Mikrobioloogiliste proovide võtmiseks peab olema ära määratletud meetod, sagedus ja tegevusjuhised piirnormi ületamisel. Proovivõtu kohad peavad katma ära ruumide kõige kriitilisemad piirkonnad, mis on soodsad saastumise tekkeks.

2. VAADELDAVA TEHASE TSOONIKONTSEPTSIOON

Töös käsitletava ettevõtte tegevusalaks on tahkete ravimvormide primaarne ja sekundaarne pakendamine, millest lähtuvalt on loodud tootmistsooni kontseptsioon. Ruumid on jagatud GMP klassifikatsiooni järgi kolme kontrollitud ala klassifikatsiooni:

- 1) tsoon E – primaarse pakendamise ruumid;
- 2) tsoon F – sekundaarse pakendamise ruumid ja abialad;
- 3) tsoon G laoad.

Joonisel 1 on tsoon E märgistatud punase, tsoon F roheline ja tsoon G sinise värvusega.



Joonis 1. Tsoneeringu kontseptsioon [10].

Kõik pakendamis- ja ladustamistegevustega seotud ruumid on varustatud temperatuuri ja õhuniiskust mõõdistavate anduritega, mille näit edastatakse 60 sekundise intervalliga hoone automaatikasüsteemi. Süsteemi nõrkuseks on ruumipõhise reguleerimisvõimekuse puudumine, mistõttu ruumidest saadavat tagasisidet ei ole võimalik kasutada ventilatsioonisüsteemi töö juhtimiseks. Toimub olukorra pidev monitoorimine ning manuaalne reguleerimine optimaalse olukorra saavutamiseks. Süsteemi on sisestatud normpiiridest mõnevõrra kitsama vahemikuga alarmväärtused, mis saadavad süsteemi haldajale SMS-i teel teavituse olukorra lähenemisest kriitilisele piirile. Tavaolukorras, kus temperatuur peab olema vahemikus 15-25 °C ja õhuniiskuskuni 60%, on temperatuuri alumiseks alarmväärtuseks 18 °C ja ülemiseks 24 °C ning õhuniiskusel vastavalt 5% ja 57%.

Eritingimusi vajavate toodete pakendamisel muudetakse vastavalt toote eripärale ka süsteemis olevad alarmpiirid. Näiteks toodetel, mille pakendamine peab toimuma õhuniiskusel kuni 30%, seadistatakse alumine alarmpiir väärtusele 27%.

Õhu vahetuse kordsuse nõuded on kehtestatud vastavalt ruumide kasutuse otstarbele. Primaarpakendamise ruumides, kus avatud toode või sellega vahetult kokku puutuvad pakkematerjalid on ruumi õhuga otseses kontaktis, kehtib õhuvahetuse nõue vähemalt kümme korda tunnis. Sekundaarpakendamise ruumides ja abialadel, kus toimub küll tootmistegevus, kuid toode ei ole keskkonnale avatud, kehtib nõue vähemalt kolm kolm korda tunnis peab ruumi ühk vahetuma.

2.1 Tsoon E

Tsoon E ruumidele on õhuosakeste osas kehtestatud klass ISO 8 (tabel 1) nõuded ning mikrobioloogilise puhtuse osas GMP puhasruumi klass D (tabel 2) nõuded. Lisaks on kõik primaarse pakendamise ruumid kaitstud täiendava mulli tüüpi õhulüüsiga, kus on ülerõhk nii koridori kui ka tootmisruumide suhtes.

Toote kvaliteedi tagamiseks on kehtestatud ruumidele temperatuuri nõue 15–25 °C. Temperatuuri reguleerimine toimub ventilatsiooni sissepuhke õhu kütmise ja jahutamise teel. Kuna ruumides toimub füüsiline aktiivsus, siis lisaks tootele vajaliku temperatuuri tagamisele on oluline ka arvestada ruumide kasutajamugavusega.

Õhuniiskuse osas kehtib toote kvaliteedi tagamise seisukohast reeglina nõue kuni 60%. Erandjuhtudel, kui tegemist on niiskustundliku tootega, on kehtestatud rangemaid piiranguid (näiteks 30 %). Õhuniiskuse alandamiseks kasutatakse sissepuhke kanalitel täiendavaid kuivatusseadmeid. Lisaks eritingimusi nõudvatele toodetele on lisakuivatamise vajadus tõenäoline ka suvisel perioodil, mil välisõhus on suur niiskuse sisaldus. Lisaks kuivatamisele on sissepuhke kanalites ka võimekus õhku niisutada. Kasutatakse talvisel külmaperioodil inimestele sobiliku töökeskkonna saavutamiseks. Lisaks kasutatakse niisutamist vajadusel ka staatilise elektri vähendamiseks, et saavutada sellele tundlike seadmete ja toodete parem toimivus.

Tsoon E ruumid on muudest aladest eraldatud õhulüüsiga. Õhulüüside eesmärk on välistada primaarpakendamise ruumist toimeainete osakeste kandumine teistele aladele ning samuti kaitsta seda ruumi sekundaarpakendamise ja koridori õhus olevate võimalike osakeste eest. Õhulüüside ülerõhu norm sellega ühenduses olevate ruumide suhtes on vähemalt 10 Pa. Ülerõhk on reguleeritud selliselt, et ka ukse avanedes, mil tekib rõhulang, säilib endiselt soovitud õhu liikumise suund. Õhulüüsi ukсед peavad olema omavahel suhtlevad, et välistada mõlemapoolse ukse samaaegset avamist. Primaarpakendamise ruumide ülerõhk sekundaarpakendamise ruumide suhtes peab olema vähemalt 3 Pa. Primaarpakendamise ruumidele kehtib nõue tagada vähemalt 10-kordne õhuvahetus tunnis, $ACPH \geq 10$. Määratud normi eesmärgipärane toimivus on tõestatud regulaarse õhu kvaliteedi mõõtmisega.

Lisaks eelnevalt käsitletud tehnilistele lahendustele on tähtis osa tsooni kontseptsioonist töötajate hügieeni nõuetel ja nii töötajate kui ka materjalide liikumise korraldusel. Kuna need teemad ei ole otseselt seotud käesoleva töö teemaga, siis täpsemalt neid ei käsitleta.

2.2 Tsoon F

Tsoon F ruumidele on õhuosakeste osas kehtestatud klass ISO 9 (tabel 1) nõuded ning mikrobioloogilise puhtuse osas GMP puhasruumi klass D (tabel 2) nõuded. Temperatuuri ja õhuniiskuse osas kehtivad nõuded samadel alustel tsooniga E, välja arvatud vajadus tagada eritingimusi niiskustundlike toodete pakendamiseks. Õhuvahetus tsoon F aladel peab olema vähemalt 3-kordne ühe tunni jooksul. Alarõhk primaarpakendamise ruumide suhtes vähemalt 3 Pa ning ülerõhk koridori suhtes on vähemalt 3 Pa.

2.3 Tsoon G

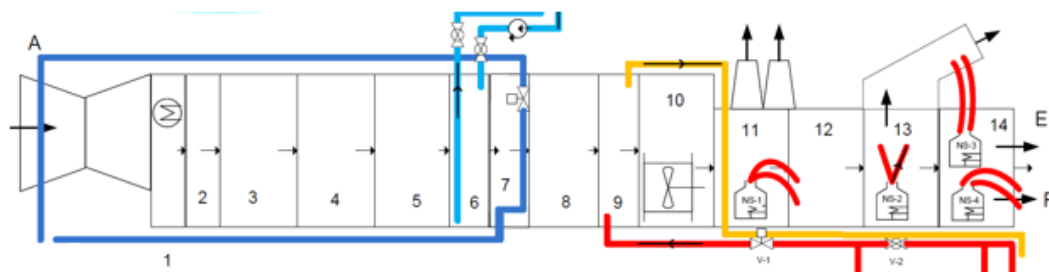
Tsoon G alasid kasutatakse valdavalt ladustamise eesmärgil, kus pakendamistegevust ei toimu. Õhuvahetusele fikseeritud nõudeid ei ole. Temperatuur on lubatud vahemikus 15 – 25 °C, õhuniiskus kuni 60 %. Tsoon G on eraldatud täiendava õhulüüsiga tsoonist F. Ülerõhu osas norm puudub, kuid tagatud peab olema õhu liikumise suund tsoonist F tsooni G suunas.

2.4 Ventilatsioon

Ventilatsioonisüsteemi eesmärgipärane toimivus on tootmiseks sobivate tingimuste loomisel hädavajalik. Selle abil luuakse sobilikud keskkonnatingimused, ennetatakse ristsaastumise ja õhu kaudu saastumise teket. Tootmistsooni ventilatsioonisüsteemi kalibreerimine toimub vähemalt üks kord aastas ja alati pärast süsteemi muudatusi.

2.4.1 Sissepuhkesüsteemi kirjeldus

Sissepuhke agregaadiks on 1994 aastal Soome ettevõtte Aeromekano Oy poolt toodetud 11 kW võimsusega seade AMIK-9. Seadme maksimaalne tehniline tootlikkus on 26 000 m³/h.



Joonis 2. Sissepuhkesüsteem [11].

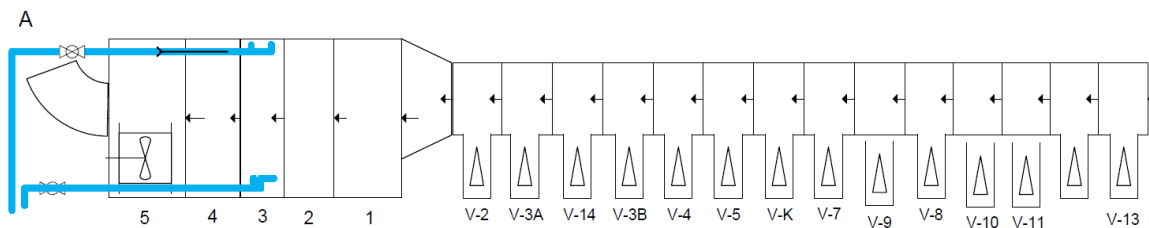
Sissepuhkesüsteem varustab kogu tootmistsooni ja on skemaatiliselt kujutatud joonisel 2,

- kus:
- A on sissevõetava õhu avaus;
 - 1 on elektriline õhu eelsoojendi;
 - 2 on automaatne õhuklapp;
 - 3 on filtrite sektsioon EU-5 filtritele;
 - 4 ja 12 on hooldussektsioonid;
 - 5 on filtrite sektsioon EU-9 filtritele;
 - 6 on soojusvaheti;
 - 7 on jahutussektsioon;
 - 8 on pisarapüüdja ja hooldussektsioon;
 - 9 on küttekalorifeer;
 - 10 on agregaat koos hooldusalaga;
 - 11, 13 ja 14 on auruniisutid;
 - B – F on sissepuhked ruumidesse.

Süsteemi sisse võetav õhk läbib esmalt sektsiooni, milles asub elektriline õhu eelsoojendi, mida praktikas kasutatakse ainult talvisel ajal süsteemi külmumisohu korral. Õhk liigub läbi EU-5 ja seejärel läbi EU-9 filtrite, et saavutada piisav puhtusklass. Järgnevalt toimub õhu soojenemine soojusvahetis ning seejärel vajadusel õhu jahutamine. Jahutamiseks kasutatakse 122,7 kW võimsusega külmakompressorit, mis tagab nõutud tingimuste saavutamise ka suvistel ventilatsioonisüsteemi jaoks ekstreemsete välistingimustega perioodidel. Pärast jahutust on paigaldatud pisarapüüdja, kus eemaldatakse õhust temperatuuri muutuse tagajärjel tekkinud kondents. Järgneb küttesektsioon, kus saavutatakse õhu soovitud temperatuur ruumides vajaliku sisekliima tagamiseks. Küttekalorifeeri abil on ühtlasi võimalik ka vähendada tootmistsooni õhuniiskuse taset, kuid seda siiski ainult teatud piirini ja ruumide temperatuuri tõusu arvelt. Seejärel on primaarpakendamise ruumide sissepuhketorustikku paigaldatud lisaks täiendavad õhu kuivatusseadmed. Pärast küttesektsiooni liigub õhk edasi jaotusvõrku, mis on varustatud auruniisutitega. Eraldi niisutid ja kuivatid erinevatel ventilatsiooni kanalitel lubavad ruumides õhu niiskust juhtida vastavalt vajadusele.

2.4.2 Väljatõmbesüsteemi kirjeldus

Tootmistsooni väljatõmbeseadmeks on eelnevalt nimetatud Soome ettevõtte agregaat AMIK-6, võimsusega 6 kW ja toodetud aastal 1994. Seadme maksimaalne tehniline tootlikkus on 20 000 m³/h.



Joonis 3. Väljatõmbesüsteem [12].

Väljatõmbesüsteem on skemaatilisel kujutatud joonisel 3,

- kus:
- A on õhu väljaviske ava;
 - 5 on ventilator;
 - 4 ja 1 on hooldusalad;
 - 3 on soojusvaheti sektsioon;
 - 2 on filtrite sektsioon;
 - V-2 – V-13 on väljatõmbe kanalid.

Ruumidest väljuv õhk läbib kokku 8 EU-5 filtrit, mis peaksid tagama välja paisatava õhu ohutuse ümbritsevale keskkonnale. Süsteemi ülevaatus käigus tuvastati, et hooldusalale ligipääs on piiratud, mis lubab eeldada, et süsteem võib olla liigselt saastunud, mis lisaks suuremale energiatarbele võib põhjustada ka välja paisatava õhu kvaliteedi langust. Joonisel 4 on näha, et seadme ja seina vahel olev ala ei ole piisav teenindusluukide avamiseks ja korrektse hoolduse teostamiseks.



Joonis 4. Väljatõmbesüsteemi hooldusala.

3. VENTSÜSTEEMI PARENDUSETTEPANEKUD

Olemasoleva ventilatsioonisüsteemi suurimateks puudusteks on madal energiatõhusus ja piiratud vajadusepõhise juhtimise võimekus. Ruumidest saadava tagasiside põhjal on võimalik teha süsteemi töös ainult manuaalset reguleerimist ning puudub ruumipõhise seadistamise võimalus. Samuti on süsteemi tehniline võimekus liiga piiripealne võrreldes vajamineva võimsusega ning sissepuhke agregaat töötab sisuliselt täisvõimsusel. Süsteemi juhtimine on keerukas ja vajab kogemust ning süsteemi terviklikku mõistmist. Arvestada tuleb ruumide eripära, seal töötavate seadmete mõju, välistingimusi. Süsteemist esineb raiskamist, kus vajalike tingimuste saavutamiseks tehakse vastandlikke toiminguid nagu jahutamine ja kütmine ning niisutamine ja kuivatamine. Kasutusel olev soojusvaheti on madala kasuteguriga, kuna soojuskandjaks on süsteemis vesi ja väljatõmbe ja sissepuhke agregaadid asuvad üksteisest kaugel.

Süsteemi kaasajastamiseks on hädavajalik välja vahetada nii sissepuhke kui ka väljatõmbe agregaadid. Agregaatide paigaldamisel tuleb järgida piisavate hooldusalade olemasolu. Agregaatide valikul tuleb arvestada, et need oleksid piisavalt üle dimensioneeritud ja tagaksid vajaliku õhuvoogude liikumise ka ruumide uste avamise olukorras. Selleks kasutatakse varutegurit, mis näitab, kui suurt osa seadme tootlikkusest suletud uste olukorras kasutatakse. Ruumide kubatuuri ja õhuvahetuse kordsuse nõuete põhjal leitakse vaja minev õhu kogus, mis jagatakse läbi varuteguriga ning saadakse sobiv agregaadid tootlikkus. Uue farmaatsiatööstuse projekteerimisel arvestatakse ventilatsioonisüsteemi võimsuse varuteguriks üldjuhul 0,7. Hoone renoveerimisel tuleb arvesse võtta, et ruumid ei pruugi saada täielikult õhutihedaks ning sellisel juhul on mõistlik pigem kasutada varuteguriks 0,5. Soojusvaheti on mõistlik välja vahetada plaatsoojusvaheti vastu, mille kasutegur on 0,5 – 0,6 [13]. Veelgi energiatõhusamat rootortüüpi soojusvahetit farmaatsiatööstuses kasutada ei ole lubatud, kuna välistatud peab olema väljatõmbe ja sissepuhke õhkude segunemine.

Energiatõhususa ja määratud tsoonikontseptsiooni tagamiseks peab süsteem olema võimeline pidevalt mõõtma ja arvutama õhuvooluhulkasid ning võimaldama selle põhjal tootlikkuse juhtimist. Ruumipõhise õhuvooluhulkade mõõtmiseks ja juhtimiseks on vajalik iga ruumi sissepuhke ja väljatõmbe kanalitele paigaldada VAV-tüüpi klapid, mis tuleks liidestada hoone automaatikasse [14]. Soovituslik on kaaluda kogu pööningul asuva

süsteemi osa välja vahetamine ning olemasolevast jätta alles ainult ruumipõhised torustikud. Tegemist ei ole tervikliku lahendusega ning alternatiiv välja vahetamisele oleks põhjalik renoveerimine.

Olemasoleva süsteemi reguleerimiseks on vajalik pidev järelvalve ning võimekus vajadusel manuaalselt reguleerida. Tegemist on olulise ressursi raiskamisega, kuna ventilatsioonisüsteemi haldamisega tegeleb tehase tehniline teenistus, kelle põhieesmärgid on tagada tootmisseadmete järjepidev toimivus, ennetav hooldus, rikete likvideerimine ja seadmete arendamine.

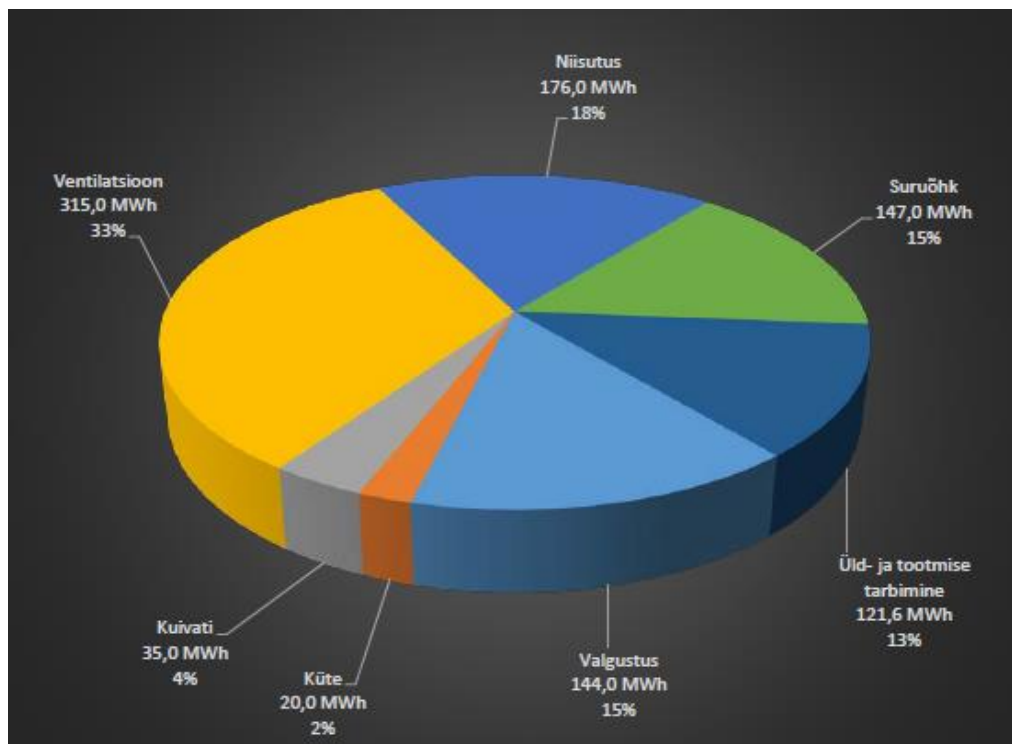
4. VÄHENDATUD VÕIMSUSEGA TÖÖREŽIIMI LEIDMINE

Bakalaureusetöö praktilise osa eesmärgid:

- 1) leida sobiv tehniline lahendus ventilatsioonisüsteemi toimimiseks töövälisel ajal, mis tagaks määratud ruumidevahelise õhu liikumise suuna ja normidele vastava õhu kvaliteedi;
- 2) dokumenteerida olukord ventilatsiooni seisaku korral, mis saab edaspidi olema aluseks planeerimata seisakute mõju hindamisel.

Töös käsitletava tootmistsooni ventilatsioonisüsteemi rakendatakse konstantsel võimsusel ööpäevaringselt ja seitse päeva nädalas. Tehase tootmistegevus toimub reeglina 16,5 tundi päevas ja viis päeva nädalas. Nõue pidevaks ventilatsiooni töötamiseks tuleneb peamiselt vajadusest tagada õhu liikumise suund erinevate pakendamislüüside vahel, et vältida ristsaastumist. Samuti on tootmistsooni õhu kvaliteet tõestatud ainult ventilatsioonisüsteemi pideval normvõimsusega toimimisel.

2019. a viidi tehase läbi energiaaudit ettevõtte Hoiame Kokku Grupp OÜ poolt, mille tulemuste põhjal kulub ventilatsiooni ja õhu kvaliteedi tagamiseks vajalike seadmete käitamiseks 55% kogu ettevõtte energiatarbest.



Joonis 5. Tehase aastane elektrienergia tarbimine tehnosüsteemide lõikes [15].

Arvestades ettevõttele fikseeritud elektrienergia hinda on aastane püsikulu ca 75 000 eurot, millest ventilatsiooni agregaatide käitamiseks ja sissepuhutava õhu kuivatamiseks ning niisutamiseks kulub aastast ca 41 250 eurot. Tehas vajab normvõimsusega õhuvahetust ligikaudu 50% kogu ajast, seega on tööväliseks ajaks vähendatud võimsusega töörežiimi leidmine asjakohane ja majanduslikult põhjendatud.

4.1 Riskihindamine

Riskihindamise läbi viimiseks moodustatud töögrupp, kuhu lisaks käesoleva töö autorile kuulusid vaadeldava tehase kvaliteedikontrolli spetsialist ja tootmistehnika insener, kes ühtlasi on ka bakalaureusetöö kaasjuhendaja.

Riskihindamise meetod on valitud lähtuvalt ettevõttes kehtivale sisemisele instruksioonile. Tegemist on üldlevinud riskide hindamise meetodiga, kus esmalt kaardistatakse ära kõikvõimalikud riskid, mis muudatuse juurutamisel võivad tekkida. Seejärel leitakse riski klass, hinnates riski realiseerumise tõenäosust ja selle mõju.

Tabel 3. Riskide klassifitseerimine

Tõenäosus \ Mõju	Madal	Keskmine	Kõrge
Tõenäoline			
Võimalik			
Ebatõenäoline			

Märkused:

1. Roheline värv tähendab klassi 1.
2. Kollane värv tähendab klassi 2.
3. Punane värv tähendab klassi 3.

Seejärel hinnatakse võimaliku probleemi tuvastatavust ja saadakse lõplik riskitase.

Tabel 4. Riskitaseme leidmine

Riski klass \ Tuvastatavus	Madal	Keskmine	Kõrge
Klass 1			
Klass 2			
Klass 3			

Märkused:

1. Roheline värv tähendab madalat riskitaset.
2. Kollane värv tähendab keskmist riskitaset.
3. Punane värv tähendab kõrget riskitaset.

Saadud riskitasemed on aluseks muudatuse plaani koostamisel järgnevalt:

- 1) madal risk – väheoluline, ei vaja suunatud kontrolltegevusi ja leevendusmeetmeid;
- 2) keskmine risk – oluline, teostatakse täiendavaid kontrolltegevusi;
- 3) kõrge risk – väga oluline, teostatakse ulatuslikke kontrolltegevusi, võimalusel 100 % kontroll.

Kokku tuvastati töögrupi poolt seitse riski, mis koos määratud riskitasemega on toodud välja tabelis 5. Saadud tulemuste põhjal on otsustatud, et riskitasemed on vastuvõetavad ja nende põhjal koostatakse plaan ventilatsioonisüsteemi vähendatud võimsusega töörežiimi kvalifitseerimiseks.

Tabel 5. Tuvastatud riskid ja riskitasemed

Risk	Riskitase
Õhuosakeste hulk ületab töövälisel ajal lubatud normi.	Madal
Täisvõimsusele lülitamisel võib filtritest hetkeliselt rohkem saastet läbi tulla.	Madal
Õhuosakeste hulk ei ole korras hommikuseks tootmise alustamiseks	Madal
Õhu liikumiste suunad ei vasta määratule.	Keskmine
Õhu liikumise suund on kergesti mõjutatav välistest teguritest (n. ukse avamised).	Keskmine
Mikrobioloogia pindadelt ei vasta normidele.	Keskmine
Tsooni temperatuurid suuremas sõltuvuses välistingimustest (suvi/talv).	Madal

4.2 Muudatuse plaan

Riskihindamiste tulemustele toetudes koostati plaan muudatuse elluviimiseks, mis kirjeldab tehnilist lahendust, kontrolltegevuste metoodikat ja ulatust ning heakskiitmise kriteeriume. Plaani lisadena koostati protokollide vormid, mis on vajalike kontrollmõõtmiste läbi viimise aluseks.

Esmalt leitakse võimalikult vähese energiatarbimisega töörežiim ventilatsioonile, millega on tagatud tootmisruumide, lüüside, pesuruumi ja koridori rõhuerinevuste suuna vastavus kehtivale tsooni kontseptsioonile. Rõhuerinevuste kontrollimisel peavad kõik ukсед olema suletud ning tulemused protokollitakse kõikidest kontrollpunktidest kolmel korral, kusjuures mõõtmiste vahe peab olema minimaalselt 15 minutit. Rõhuerinevuste kontroll teostatakse ka lisaks olukorras, kus on arvestatud nõ kõige hullemate asjaolude kokkulangemisi.

Seejärel teostatakse kontrollmõõtmised vähendatud võimsusega töörežiimi korral järgnevatel alateemadel, mis ühtlasi on ka muudatuse heaks kiitmise kriteeriumid:

- 1) ruumide rõhuerinevuste suuna vastavus kehtivale tsooni kontseptsioonile;
- 2) kõikide tootmistsooni väljatõmmete õhu liikumise suunad;
- 3) õhuosakeste hulga vastavus kehtestatud nõuetele;
- 4) mikrobioloogilise puhtuse vastavus kehtestatud nõuetele.

Mõõtmistel kasutatakse ainult kalibreeritud mõõteseadmeid. Õhuosakeste ja mikrobioloogilise puhtuse kontrolli teostatakse ettevõttes kehtestatud hügieenimonitoringu proovivõtu kontrollpunktidest. Lisategevusena kaardistatakse ära olukord tootmistsoonis ventilatsioonisüsteemi seiskumisel ja taaskäivitamisel. Kontrollmõõtmised teostatakse ja protokollitakse samadel alustel nagu vähendatud võimsusega töörežiimil.

4.3 Tehniline lahendus

Ventilatsioonisüsteemi sobiv töörežiim leiti katse eksitus meetodil. Esmalt lülitati välja tootmistsooni väljatõmbe agregaat AMIK-6 ning eraldiseisev väljatõmbe agregaat ruumile 219. Seejärel asuti vähendama sissepuhke agregaadi AMIK-9 tööd juhtiva sagedusmuunduri abil seadme võimsust, kontrollides samaaegselt ruumidevaheliste diferentsiaalmanomeetrite näituseid. Reguleeriti kuni olukorrani, kus kõikides mõõtepunktides oli rõhuerinevus stabiilselt soovitud suunas vähemalt 1 Pa. Sagedusmuunduri parameetrid on toodud tabelis 6 nii norm kui ka vähendatud võimsusega olukordade puhul.

Tabel 6. Sagedusmuunduri näit

Sagedusmuundur, tootja ABB Oy, mudel ACS550-01-072A-4+B055	
Sagedus normvõimsusega tööolukorras:	47 Hz
Sagedusvähendatud võimsusega olukorras:	33 Hz

Fikseeritud on ventiaalsioonisüsteemi agregaatide energiatarbimist mõõtva arvesti näidud norm ja vähendatud võimsusega tööolukordades. Normvõimsusega töötamisel on agregaatide energiatave 14,5 kW, vähendatud võimsusega olukorras 3,7 kW tunnis. Seega on ventilatsiooni käitamise kuludelt töövälisel ajal võimalik kokku hoida ca 74% ja kuna töövälise aeg on kogu ajast ca 50%, siis kogu ventilatsioonile kuluvast energiatarbest on

arvutuslikult võimalik kokku hoida 37%. Võttes aluseks eelnevalt viidatud energiaauditi tulemused, kus tehase ventiaalsioonisüsteemi aastane energiakulu on 315 MWh, siis eeldatav sääst saab olema 116,6 MWh. Garanteeritud rahaline sääst aastas 9144 eurot. Lisaks väheneb väiksemate õhukoguste juures vajadus ruumidesse sisestatavat õhku vastavalt olukorrale kas kuivatada, niisutada, kütta või jahutada. Seeläbi on süsteemi ja hoone automaatika kaasajastamise abil võimalik saavutada ligikaudu 5000 euro suurune täiendav kokkuvõtte.

4.4 Ruumide rõhuerinevuste mõõdistamised

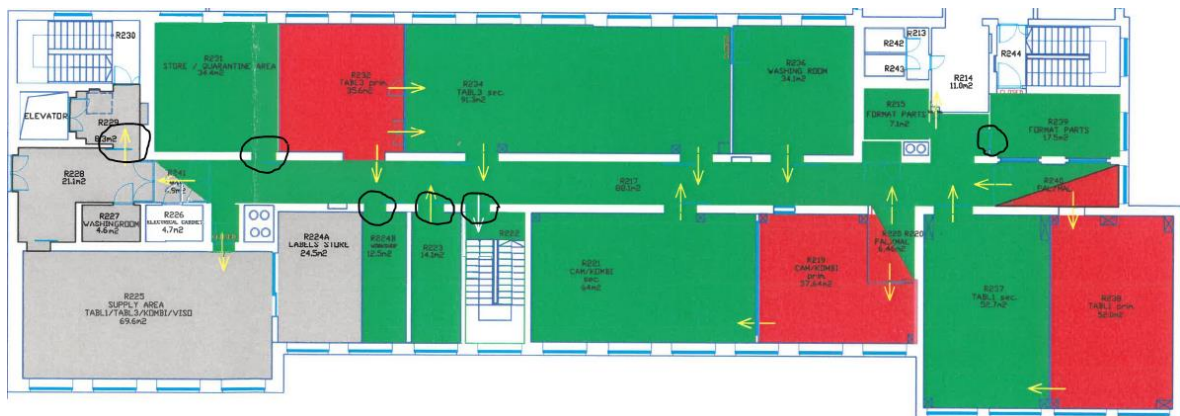
Ruumide rõhuerinevuste mõõdistamine viidi läbi ajavahemikus 28.06.2020 – 12.07.2020, mõõtmistel kasutati diferentsiaalmanomeetreid. Suuremas osas olid kasutusel mehhaanilised manomeetrid, välja arvatud ruumid 219, 220 ja 221, kus kasutati digitaalseid mõõteriistu. Mõõteriistade parameetrid on välja toodud tabel 7.

Visuaalset kontrolli õhu liikumissuundade määramiseks teostatakse nõ hanesule meetodil.

Tabel 7. Mõõtmisel kasutatud diferentsiaalmanomeetrid

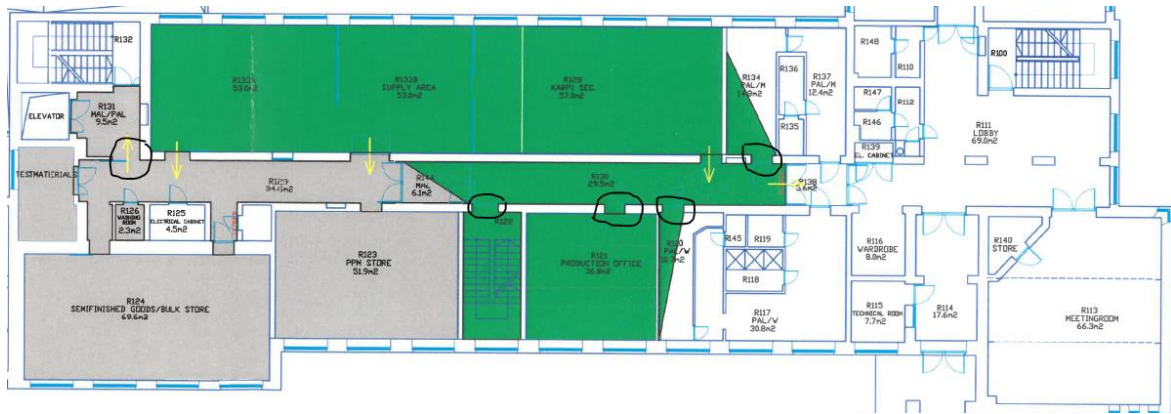
Mudel	ID	Mõõtmispunkt Pa	Skaalajaotis Pa	Mõõteviga +/- Pa	Mõõtepiirkond Pa
MAGNEHELIC 2000-100PA	A00198	R234 → R217	2	1,5	0..100
MAGNEHELIC 2000-100PA	A00199	R236 → R217	2	1,5	0..100
MAGNEHELIC 2000-100PA	A00200	R237 → R217	2	1,5	0..100
MAGNEHELIC 2000-100PA	A00202	R221 → R217	2	1,5	0..100
HK DPG60	A00203	R238 → R237	1	2,4	0..60
MAGNEHELIC 2000-100PA	A00207	R240 → R238	2	1,5	0..100
2000-60NPa- HA	A01539	R128 → R130	1	1,2	-10..50
Premasgard 7110	A00209	R220 → R219	0,1	1,5	0..50
Premasgard 7110	A00210	R232 → R217	0,1	1,5	0..50
Premasgard 7110	A01634	R219 → R221	0,1	1,5	0..50
Premasgard 7110	A01643	R232 → R234	0,1	1,5	0..50

Igast mõõtepunkti teostati mõõtmine kokku üheksa korda. Kolmel päeval kolme kordusena, kusjuures kahe mõõtmise vaheline aeg oli vähemalt 15 minutit. Mõõtmised viidi läbi kahes erinevas olukorras, mis katsid ära nii tavaolukorra, kus ruumide ukсед on suletud, kui ka võimaliku halvima olukorra, kus inimtegevuse tõttu on õhuvoogude liikumine häiritud. Esimese teststsenaariumi korral olid kõik tootmisruumide, trepikodade, lüüside ja abiruumide ukсед suletud vähemalt 5 minutit enne mõõdistamise algust. Teise stsenaariumi korral avati tsooni teisel korrusel trepikoja (R222), abiruumide (R223 ja 224B), komplekteerimisala (R231) ja formaadiosade ruumi (R239) ukсед, et imiteerida nõ kõikide halbade asjaolude kokkulangemise juhtu, kus inimtegevuse tagajärjel on jäänud kõikvõimalikud ukсед avatuks. Lisaks avati ka liftiruumi lüüsi (R229) koridoripoolne uks, et oleks kaetud ka olukord, kus samaaegselt toimub kaupade transportimine korruse laovalal. Eelnimetatud ukсед, mis on välja toodud ka joonis 6, olid avatud vähemalt 5 minutit enne mõõdistamise algust.



Joonis 6. Teise korruse avatud ukсед teststsenaarium 2 korral.

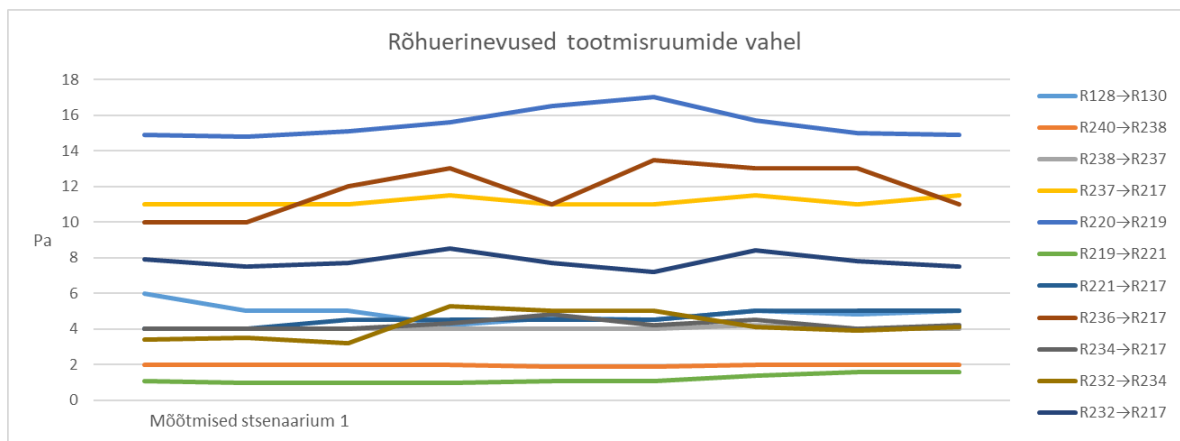
Tsooni esimesel korrusel avati trepikoja (R122), tootmise kontori (R121) ja lüüside (R120 ja R134) ning liftiesise lüüsi (R131) ukсед. Uste avamisega imiteeriti olukorda, kus inimtegevuse tagajärjel on jäänud kõikvõimalikud ukсед avatuks. Eelnimetatud ukсед, mis on välja toodud ka joonis 7, olid avatud vähemalt 5 minutit enne mõõdistamise algust.



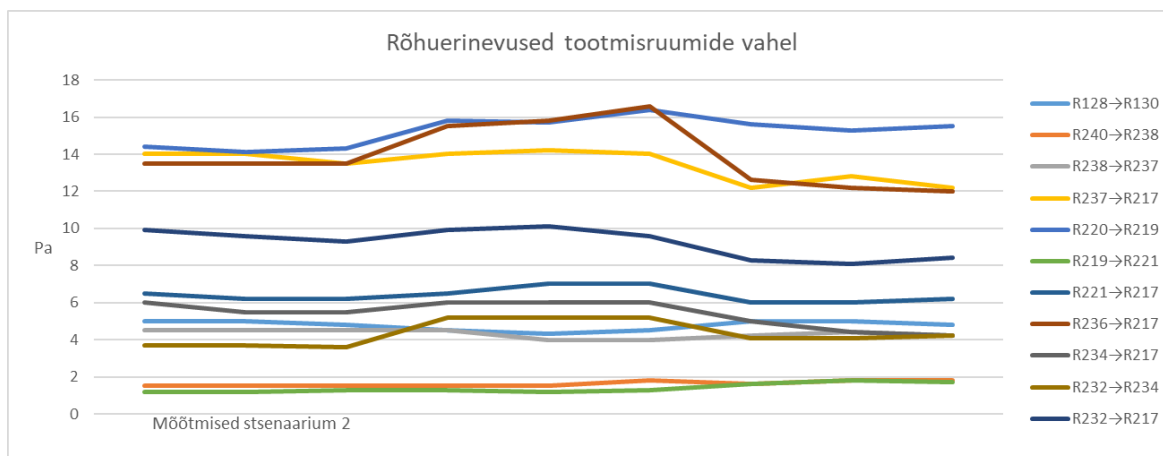
Joonis 7. Esimese korruse avatud uksed teststsenaarium 2 korral.

4.4.1 Mõõdistamiste tulemused

Õhu liikumiste suunad vastasid kõikides kontrollpunktides tsoonikontseptsioonile, mis välistab võimaliku ristsaastumise tekke. Ventilatsiooni väljatõmbeavade kontrollimisel oli tuvastatud, et õhu liikumine kas puudub või on määratud suunaline. Seega saab välistada, et vähendatud töörežiimi korral võib väljatõmme hakata toimima sissepuhkena ning saastumise oht puudub. Rõhuerinevused püsisid ühetaolisel tasemel kõikide mõõtmiste vältel, mis lubab lugeda olukorra stabiilseks. Mõõdistamiste tulemused on kujutatud kahe erineva teststenaariumi korral joonistel 8 ja 9. Tulemuste heaks kiitmise kriteerium oli püsiv määratud õhu liikumise suund ehk rõhk kõikidest mõõtmispunktides üle nulli.



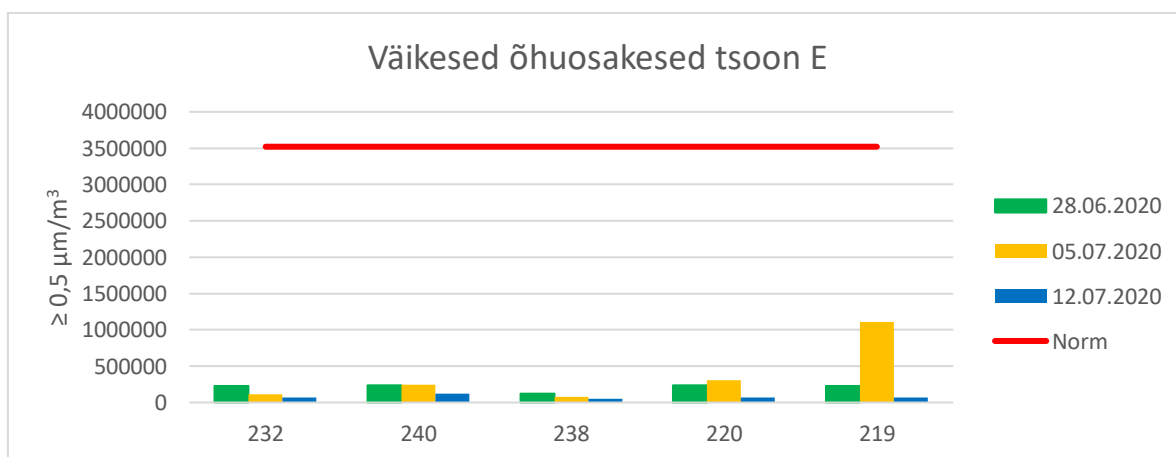
Joonis 8. Ruumide rõhuerinevused teststenaarium 1 korral.



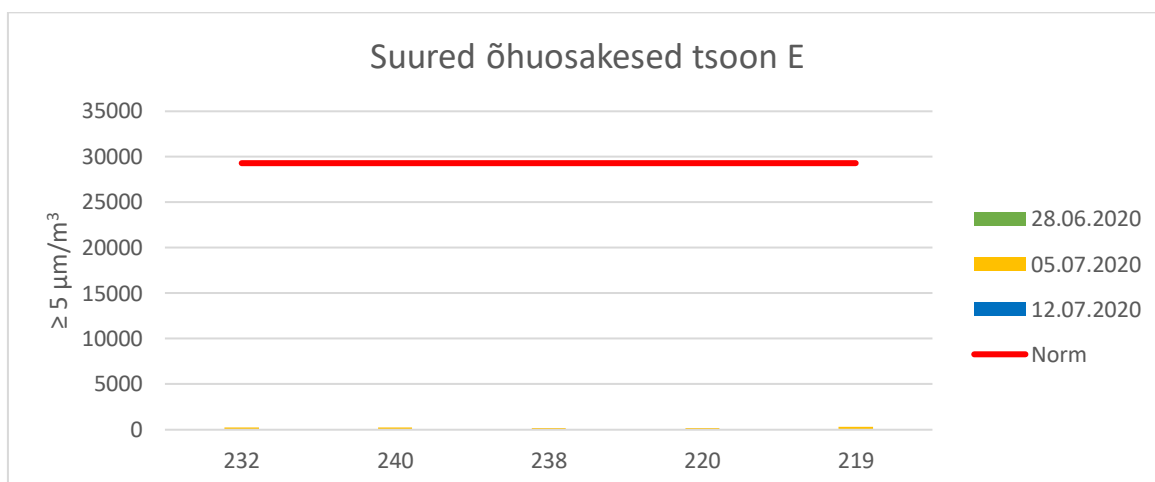
Joonis 9. Ruumide rõhuerinevused teststsenaarium 2 korral

4.5 Ruumide õhu osakeste mõõdistamised

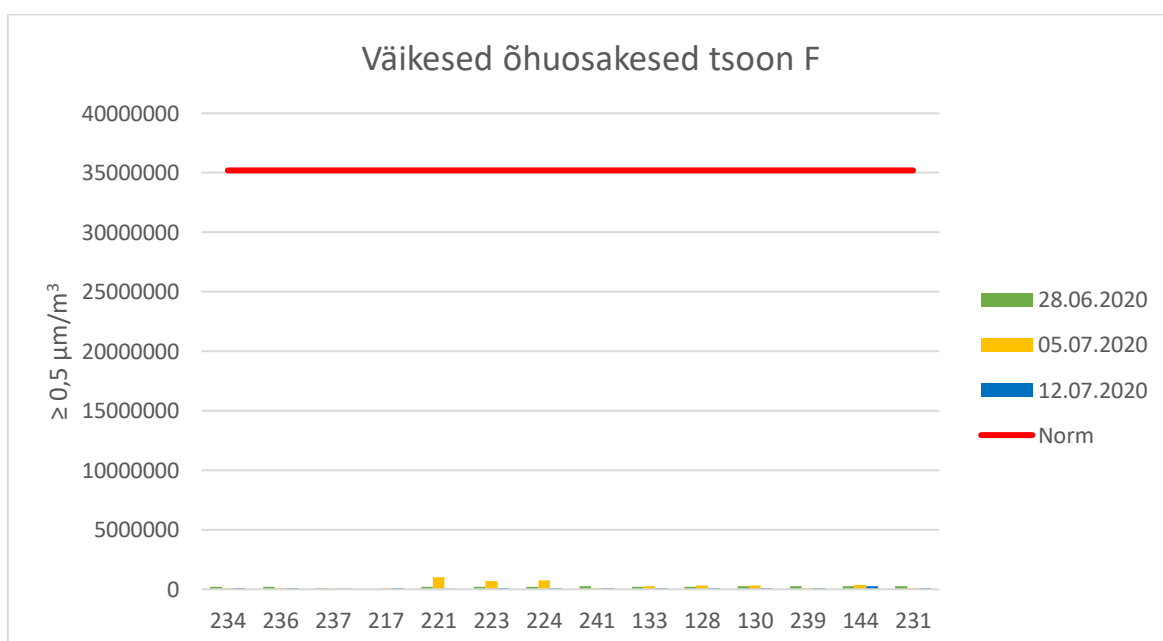
Mõõdistamine viidi läbi kokku üheksa kordusena ajavahemikus 28.06.2020 – 12.07.2020. Tootmisruumide õhu osakeste mõõdistamise tulemused jäid kõikides kontrollpunktides normi piiresse. Õhu kvaliteet võrreldes kehtestatud normidega oli väga hea. Teisel mõõtmisel oli tuvastatud võrreldes esimese ja kolmandaga nii väikeste kui ka suurte osakeste suurem hulk õhus. Võrreldes määratud piirnormidega oli osakeste tase siiski tunduvalt madalam. Tehti kindlaks, et mõõdistamise nädalal liinil pakendati mitme päeva vältel katmata tablette, mis on suure tõenäosusega kõrgema osakeste kontsentratsiooni põhjuseks. Joonistel 10 kuni 13 on graafiliselt esitatud nii väikeste kui ka suurte õhusosakeste hulk ühes kuupmeetris ning lubatud piirnormid. Õhu kvaliteet on rohkem, kui suurusjärgu võrra parem kehtestatud normidest, mistõttu on tulemused graafiliselt raskesti esitletavad ja täpsetel väärtustel puudub olulisus.



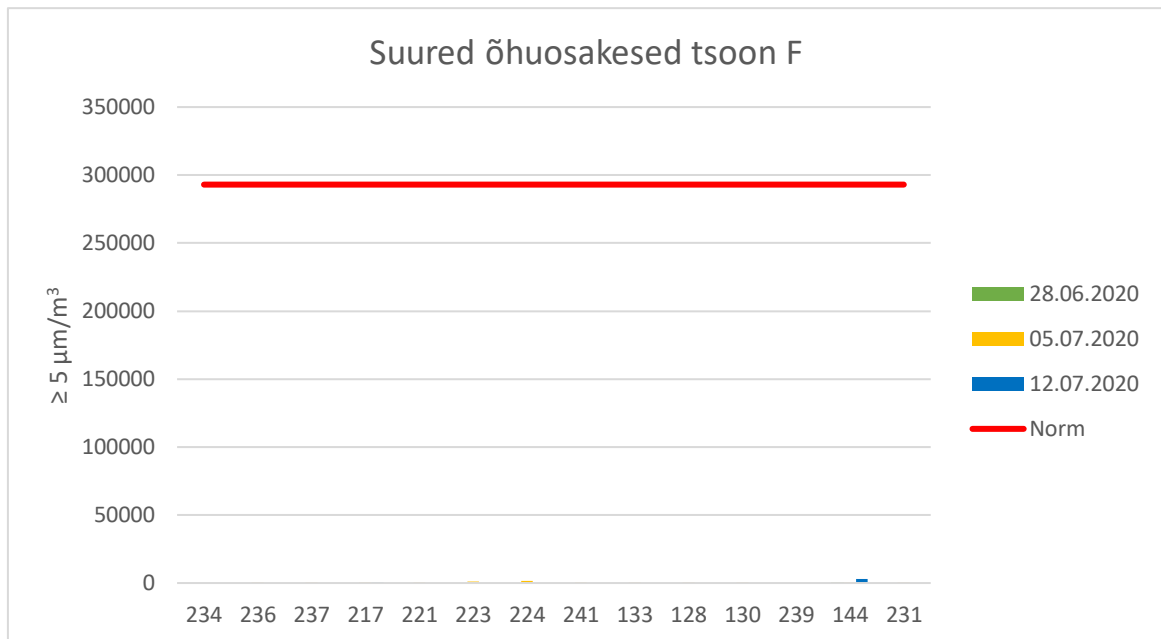
Joonis 10. Tsoon E õhusosakesed $\geq 0,5 \mu\text{m}$.



Joonis 11. Tsoon E õhusakesed $\geq 5 \mu\text{m}$.



Joonis 12. Tsoon F õhusakesed $\geq 0,5 \mu\text{m}$.



Joonis 13. Tsoon F õhusakesed $\geq 5 \mu\text{m}$.

4.6 Mõõdistamine ventilatsiooni seiskumise olukorras

Käesoleva töö lisategevusena viidi läbi ruumide vaheliste rõhuerinevuste ja õhusakeste hulga mõõdistamised olukorras, kus kogu ventilatsioon oli seisatud. Õhusakeste mõõdistamine viidi läbi vahetult enne süsteemi seiskamist ning seejärel poole, ühe ja kolme tunni möödudes ning poole tunni möödudes pärast süsteemi taaskäivitamist. Lisaks kontrolliti kõikide väljatõmbe avadest õhu liikumist ning selle suunda, et välistada süsteemi tagurpidi toimivust ja seeläbi ruumide õhu saastumist.

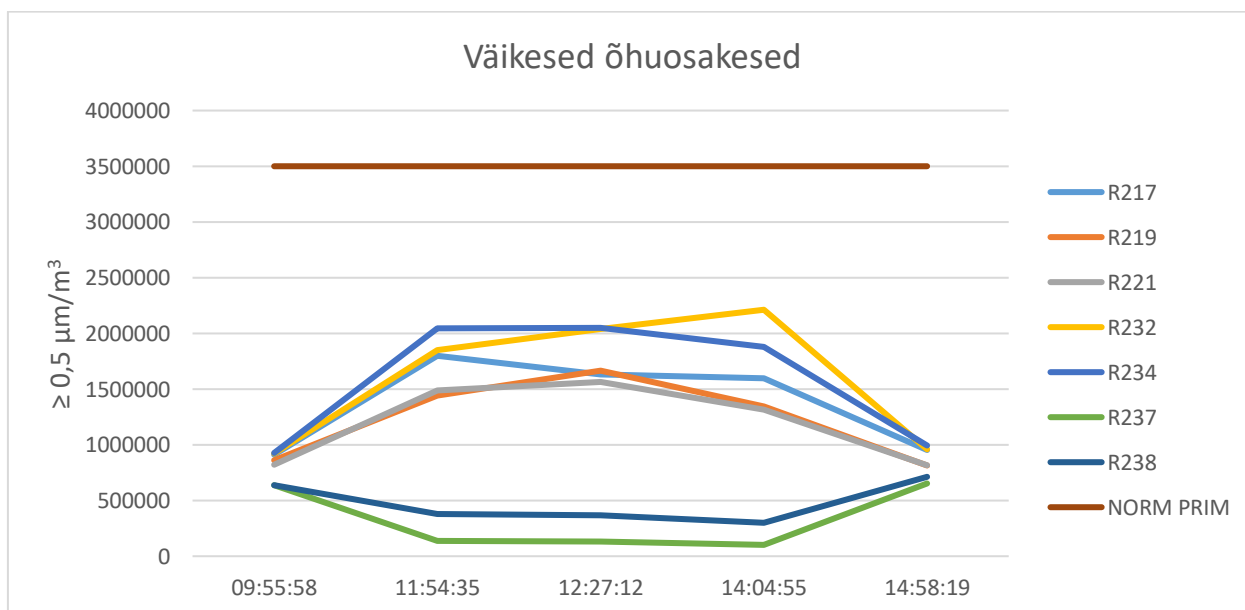
Ventilatsioonisüsteemi seiskudes tekkis ruumide vahel osaliselt tsoonikontseptsioonile mittevastav rõhkude erinevus, mille tagajärjeks on soovimatu õhu liikumise suund ja potentsiaalne oht ristsaastumiseks. Tuvastati järgnevad mittevastavused:

- 1) sekundaarpakendamise ruumist R237 liigub õhk primaarpakendamise ruumi R238;
- 2) pesuruumis R236 tekib alarõhk koridori suhtes;
- 3) sekundaarpakendamise ruumis R221 tekib alarõhk koridori suhtes.

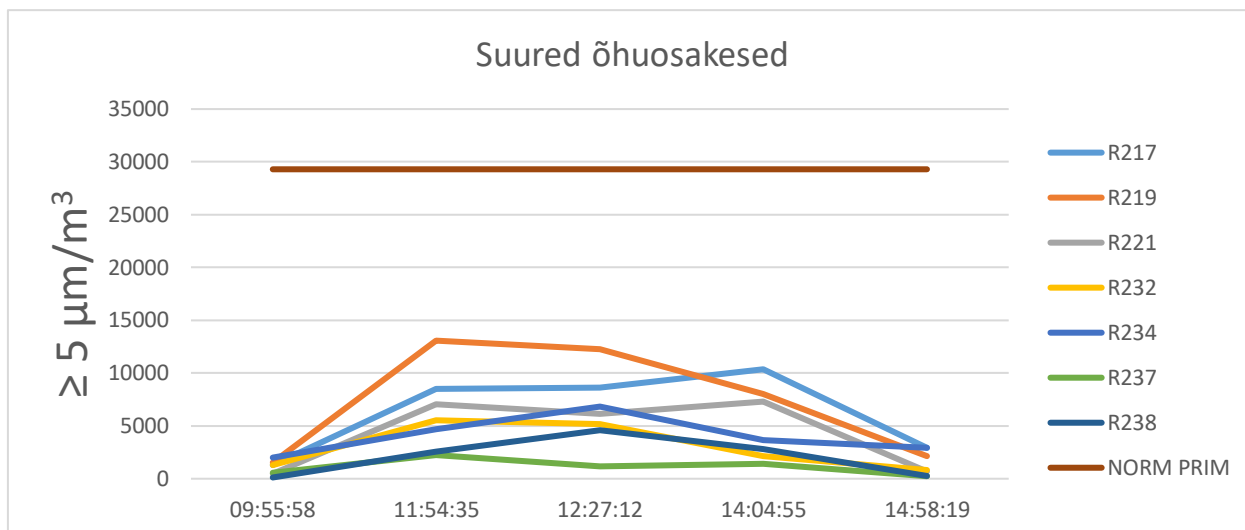
Lisaks tuvastati, et liiniruumi R 234 väljatõmbe torustikes tekib vastupidine õhu liikumine ning ruumi sissepuhe. Kuna tegemist on sekundaarpakendamise alaga, siis ei loetud tekkinud kõrvalekallet kriitiliseks, kuid siiski oluliseks, kuna suure tõenäosusega on väljatõmbe torustik saastunud, mis vastupidise õhu liikumise olukorras kandub ruumi. On tõenäoline, et

vastupidin õhu liikumine on põhjustatud süsteemi veast, mistõttu sissepuhke agregaadid seiskudes pressitakse väljatõmbetorustikus säilinud õhuvool probleemse ruumi väljatõmbetorustikku.

Õhuosakeste hulka mõõdeti seiskunud ventilatsiooni olukorras kõikidest pakendamisruumidest ja neid ühendavast koridorist. Süsteemi seiskudes õhu kvaliteet langes hüppeliselt kogu tootmistsooni ulatuses, välja arvatud liiniruumid 237 ja 238, kus olukord vastupidiselt paranes. Teistest ruumidest erinev olukord on selgitatav asjaoluga, et ruumis kasutatakse õhu retsirkuleerimist ja seepärast ka HEPA filtreid. Õhu kvaliteet vastas kõikides mõõtmispunktides kehtestatud normidele. Mõõtmistulemuste põhjal saab väita, et osakeste arv suureneb teatud piirini, kus olukord stabiliseerub ning edasist õhu kvaliteedi langust ei esine. Ventilatsioonisüsteemi taaskäivitamisel olukord taastub lühikese aja jooksul ja hiljemalt 30 minuti möödudes on seisakueelne õhu kvaliteet taastatud. Joonistel 14 ja 15 on graafiliselt kujutatud olukorda enne ventilatsiooni seiskumist, seejärel kolme tunnise seisaku ajal ning pool tundi pärast süsteemi taaskäivitamist.



Joonis 14. Osakesed $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ventilatsiooni seiskamise olukorras.



Joonis 15. Osakesed $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ventilatsiooni seiskamise olukorras.

4.7 Mikrobioloogilised mõõtmised

Mikrobioloogia test on otsustatud ühildada perioodilise kontrolliga, kuna õhuvahetuse kordsuse vähendamisest tingitud saastumine on ebatõenäoline, proovide võtmine kulukas ja seepärast majanduslikel kaalutlustel ebamõistlik. Testperioodi järgne korraline mikrobioloogia kontroll vastas nõuetele ja selle tulemused on toodud tabelites 8 ja 9.

Tabel 8. Mikrobioloogia proovide tulemused primaarpakendamise aladelt 26.08.2020

TSOON E	232	240	238	220	219	231
Piirväärtus	100	100	100	100	100	100
Tulemus (pmü)	0,4	0,8	0,6	2,5	9,2	0

Tabel 9. Mikrobioloogia proovide tulemused sekundaarpakendamise aladelt 26.08.2020

TSOON F	234	236	237	217	221	223	224	241	130	239
Piirväärtus	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Tulemus (pmü)	2	2	0	2	2	0	0	3	9	0

4.8 Töörežiimide lülitamine

Testimiste käigus tehti kõik lülitused käsitsi, kuid eeldusel, et muudatuse heaks kiitmisel vastav lülitis automatiseeritakse ning lisatakse hoone automaatika juhtsüsteemi. Käesoleva töö valmimise hetkeks on toodud juhtkilbile eraldi lüliti alla väljatõmbesüsteemi välja lülitamine ning sissepuhkesüsteemi tööd juhtiva sagedusmuunduri sageduse alandamine

soovitud piirini. Hoone automaatikasüsteemi on vajalik teha vastav arendus, mis teenusepakkujaga on kooskõlastatud ja planeeritud tegevus.

4.9 Tulemuste analüüs

Energiatarbimise mõõdistamine annab aluse kindlalt väita, et ööpäevaringne täisvõimsusel ventilatsioonisüsteemi töötamine ei ole mõistlik lahendus ja muudatus on asjakohane. Kaherežiimne töösükkel tagab pideva nõutud puhtusklassile vastava keskkonna ning takistab võimaliku saaste levimist ja ristsaastumise tekkimist. Mikrobioloogilise puhtuse osas muudatusel mõju keskkonnale puudub.

Ventilatsioonisüsteemi planeerimata seiskumiste korral on tagatud küll õhu kvaliteedi vastavus kehtestatud nõuetele, kuid osades ruumides tekib tsoneeringu kontseptsioonile vastupidine õhu liikumine. Lisaks tekib ühes liiniruumis ventilatsioonisüsteemi väljatõmbe torustikus vastassuunaline õhu liikumine, mis on potentsiaalne saaste tekkimise allikas. Eelnevat arvesse võttes on oluline alati pärast süsteemi seiskumist hinnata nendes ruumides pooleli olevate tegevuste mõju ja saastumise ning ristsaastumise tekke võimalikkust ning selle põhjal otsustada täiendava puhastuse teostamise vajalikkus.

KOKKUVÕTE

Bakalaureusetöö eesmärgiks oli uurida nõudeid ja soovitusi ravimite pakendamise tootmistsooni ventilatsioonisüsteemile ja selle kasutamist üldise kontseptsiooni osana. Uuriti Põlvas asuva ravimite pakendamisega tegeleva tootmisettevõtte ventilatsioonisüsteemi ning esitati avastatud puudujäägid ning parendusettepanekud. Töö praktilises osas leiti energiasäästu eesmärgil tööväliseks ajaks vähendatud võimsusega töörežiim ning tõestati selle sobivus määratud keskkonnatingimuste tagamiseks. Samuti kaardistati ära tootmistsooni olukord ventilatsiooni soovimatu seiskumise korral, mis saab edaspidi olema aluseks avariiolukordade mõju hindamisel.

Ravimite pakendamisel tuleb keskkonnatingimuste normide ja ventilatsioonisüsteemile esitatavate nõuete määramisel lähtuda GMP ja ISO suunistest ning standarditest. Määrata on vaja üldine tsoneringu kontseptsioon, mis hõlmab õhuvahetuse kordsust, õhu filtreerimist, ruumides lubatud temperatuuri ja õhuniiskuse kõikumist, ruumidevahelist õhu liikumise suunda ja mikrobioloogilist puhtust. Kontseptsioon peab olema tervik, mis tagab toote, tootmistegevusega seotud töötajate ja ümbritseva keskkonna ohutuse. Kontseptsiooni tõhusus ja olukorra järjepidev vastavus sellele peab olema dokumenteeritult tõestatav.

Vaadeldava tehase ventilatsioonisüsteemi töös tuvastati mitmeid puudujääke. Olemasolev süsteem on küll raskesti juhitav ja kulukas ülal pidada, kuid tagab järjepidevalt ravimite pakendamiseks vajalike keskkonnatingimuste olemasolu. Süsteemi on aja jooksul vastavalt vajaduste muutumisele kohandatud ning puudub terviklahendus, mistõttu kaasneb selle käitamisega madal energiatõhusus. Lisaks on süsteemi juhtimine raskendatud, kuna reguleerimisvõimalused on piiratud ning puudub hea ülevaade seadmete koostmõjust tulemusele. Süsteemi juhtimine toimub manuaalselt ning nõuetele vastavate keskkonnatingimuste saavutamise nõuab kogemuspõhist lähenemist.

Olemasolevat süsteemi uurides intervjueriti käesoleva töö ettevõttepoolset juhendajat ja lisaks ka süsteemi toimivuse eest vastutavat tehnilise teenistuse juhti. Tehase ventilatsioonisüsteem vajaks põhjalikku renoveerimist, sealjuures nii sissepuhke kui ka väljatõmbe agregaatide välja vahetamist kaasaegsete ja energiatõhusamate seadmete vastu. Lisaks oleks vajalik süsteemi paigaldatud lisaseadmete, milleks on kuivatid, niisutid, kütte-

ja jahutuskalorifeerid, toimivuse koosmõju hindamine ja vajadusel korrigeerimine. Tõenäoliselt toob see kaasa vajaduse korrigeerida torustiku ja seadmete paigutust ning kogu süsteemi asendamine võib renoveerimisest majanduslikult ja edaspidise juhtimise seisukohast otstarbekamaks osutuda.

Töö praktilise osa eesmärgiks olnud tööaja välise vähendatud võimsusega töörežiimi leidmine ja selle mõju hindamine õnnestus täielikult. Õhu kvaliteedi ja ruumide differentiaalarõhkude mõõdistamise teel leidis tõestust, et määratud režiim tagab stabiilse GMP ja ISO nõuetele vastava keskkonna ravimite pakendamiseks. Samuti sai tõestatud, et muudatus ventilatsiooni töörežiimis ei avalda mõju mikrobioloogilise saastatuse osas. Vähendatud võimsusega töörežiimi rakendamisel on ventilatsiooniseadmete energiatarbimist võimalik vähendada 37% võrra, mis annab rahalist säästu püsikuludelt ca 9000 eurot aastas. Õhuhulkade vähenemisel lisandub kokkuhoid õhu töötlemise kuludelt, mille täpne suurus sõltub välistingimustest, kuid eeldatav suurusjärk on 5000 eurot aastas.

Bakalaureuse töö mõõdistamiste käigus avastati süsteemist oluline kõrvalekalle, mis vajab täiendavat uurimist ning mida tuleb edaspidi ventilatsioonisüsteemi seiskumise olukorras selle mõju hindamisel arvesse võtta. Ühes pakendamisruumis tuvastati, et peaagregaatide seiskumisel ruumi väljatõmbetorustikud muutuvad sissepuheteks, mis võib põhjustada saastumist. Lisaks on avastatud, et süsteemi seiskumise korral osades ruumides õhu liikumise suund on vastupidine määratud kontseptsioonile. Kõrvalekalde põhjused vajavad välja selgitamist ning likvideerimist või tuleb koostada täiendav riskihinnang, mille tulemustest lähtudes määrata täiendavad protseduurireedid, mis tagavad toote ohutuse. Lisaks on vajalik täiendada ventilatsioonisüsteemi regulaarse mõõdistamise plaani, et oleks kaetud nii vähendatud võimsusega töö kui ka süsteemi seiskumise olukorrad.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [*online*]. <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/> (25.04.2021).
2. GMP guideline Annex 5 - Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and airconditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms Lk 217 [*online*]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/SupplementaryGM61Annex5.pdf (26.04.2021).
3. GMP guideline Annex 5 Lk 224.
4. <https://www.americancleanrooms.com/cleanroom-classifications/> (27.04.2021).
5. GMP guideline Annex 5 Lk 250.
6. GMP guideline Annex 5 Lk 251.
7. GMP guideline Annex 5 Lk 244.
8. **Meltzer, M.** (2009) GMP Training Course Lk 9 [*online*]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/eu-gmp-requirements-sterile-medicinal-product-martin-melzer_en.pdf (08.05.2021).
9. <http://www.mycology.ee/kasulik-teada/oskussonastik/> (08.05.2021).
10. Acino Estonia OÜ SOP 90-01-401 Lisa 04
11. Lille, P (2019) Sissepuhkesüsteem AMIK-9
12. Lille, P (2019) Väljatõmbeesüsteem AMIK-6.
13. <https://www.hevac.ee/wp-content/uploads/2016/04/Soojustagastite.pdf> (20.05.2021).
14. https://www.lccprodukt.ee/wp-content/uploads/2019/08/00277432_0.pdf (17.05.2021).
15. Hoiaime Kokku Grupp OÜ, energiaaudit ettevõttes Acino Estonia OÜ (2019).

PHARMACEUTICAL PACKAGING ZONE VENTILATION SYSTEM

Summary

The aim of the bachelor's thesis was to study the requirements and recommendations for the ventilation system of the pharmaceutical packaging production zone and its use as part of the general concept. In order to achieve the aim of the work, the ventilation system of the pharmaceutical packaging plant in Põlva was studied and the identified deficiencies and suggestions for improvement were presented. In the practical part of the work a mode of operation with reduced power for non-working time was found and its suitability for ensuring the specified environmental conditions was proved. It was also mapped the environmental conditions during ventilation system shutdown, which will be the basis for assessing the impact in the future.

The ventilation system must be designed in accordance with GMP and ISO requirements. It is mandatory to define a general concept of zoning with relevant limits and measurement requirements. The concept must be a comprehensive and proved in documented way to ensure the safety of the product, employees and environment.

During the study, some deficiencies were found in the operation of the ventilation system of the observed plant. Although the existing system is difficult to operate and expensive to maintain, it consistently ensures the necessary environmental conditions for pharmaceutical packaging. Ventilation system is operating with low energy efficiency and requires an experience-based approach to achieve required environmental conditions.

During the study the supervisor of the system and the head of technical services were interviewed. The ventilation system would need a major renovation, including the replacement of both supply and exhaust units with modern and more energy-efficient equipments. In addition, it would be necessary to assess the interaction between the performance of the accessories installed in the system, such as dryers, humidifiers, heating and cooling systems and to adjust them if necessary. It is very likely that the replacement of the entire system may be more cost-effective than renovation.

In the practical part of the work, a reduced power mode is found for the ventilation system for non-working hours and the compliance of the environment is proved by measurements. By implementing the reduced power operating mode, the energy consumption of ventilation equipment can be reduced by 37%, which provides financial savings approximately 9000 euros per year. The reduction in air volumes is expected to lead to additional savings in air treatment costs of around 5000 euros per year.

During the measurements of the bachelor's thesis, a significant deviation from the system was discovered, which needs further investigation. In one secondary packing room, it was found that while the ventilation was stopped, the exhaust pipes in the room turned into inlets, which could cause contamination. In addition, it has been found that in the event of a system shutdown, the direction of air flow in some rooms was the opposite of the specified concept. The reasons for the deviation need to be identified and an additional risk assessment needs to be carried out.

LIHTLITSENTS

Lihtlitsents lõputöö salvestamiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks ning juhendaja kinnitus töö kaitsmisele lubamise kohta

Mina, Markel Padar
sünniaeg 05.07.1980,

1. annan Eesti Maaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda koostatud lõputöö Ravimite pakendamise tootmistsooni ventilatsioonisüsteem, mille juhendaja on Andres Annuk ja kaasjuhendaja Urmas Rein.
 - 1.1. salvestamiseks säilitamise eesmärgil,
 - 1.2. digiarhiivi DSpace lisamiseks ja
 - 1.3. veebikeskkonnas üldsusele kättesaadavaks tegemiseks pärast tähtjalise piirangu lõppemist kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Lõputöö autor

Markel Padar
(*allkirjastatud digitaalselt*)

Tartu, 25.05.2021

Juhendajate kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta

Luban lõputöö kaitsmisele.

Andres Annuk
(*allkirjastatud digitaalselt*)

(*kuupäev*)

Luban lõputöö kaitsmisele.

Urmas Rein
(*allkirjastatud digitaalselt*)

(*kuupäev*)