

Снижение кратности воздухообмена в процессе эксплуатации: Успех компании Roche/Genentech

Перевод статьи *“Air Change Rate Reduction during Operation: Success at Roche/Genentech”* (by Behzad Torabifar, PE and Geoffrey Wing, PE) ISPE Pharmaceutical Engineering, July/August 2023)

Перевод на русский язык выполнили:

- Александр Белинский, технический директор, PQE CIS, www.pqegroup.com

- Александр Курдюмов, заместитель директора — главный инженер ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, www.hpb.spb.ru

Рецензент перевода:

- Владимир Орлов, директор Евразийского отделения ISPE, www.ispe.ru

Translation performed by:

- Oleksandr Belinskyi, technical director, PQE CIS, www.pqegroup.com

- Aleksandr Kurdyumov, Deputy Director — Chief Engineer, State Research Institute of Highly Pure Biopharmaceuticals, www.hpb.spb.ru

Reviewed by:

- Vladimir Orlov, Chair of ISPE EAEU Affiliate, www.ispe.ru

To improve the energy efficiency of cleanrooms, the Roche Global Engineering and Oceanside facilities and Engineering team collaborated to implement a risk-based approach to achieve lower air changes during operation without adversely impacting the facility, equipment, or reliability, while meeting environmental requirements.

For almost 20 years, it has been known that the original cleanroom ventilation rates from the last century are much higher than necessary to achieve the cleanliness standards set by regulatory agencies. For example, ISO 8 required 20 to 30 air changes in 2001 when Federal Standard 209E was withdrawn. Now most guidance for ISO 8 suggests 10 to 20 air changes per hour (ACH). As such, many of our facilities' engineering groups started to conduct surveys to benchmark ventilation energy use, with the goal to improve the energy efficiency of HVAC systems by reducing air change rates (ACRs).

The Roche Global Engineering team developed an Air Change Rate Reductions Best Practices Guide in 2019¹ to guide these pharmaceutical manufacturing site

Чтобы повысить энергоэффективность чистых помещений, специалисты Roche Global Engineering и Oceanside facilities and Engineering совместно внедрили риск-ориентированный подход, добившись снижения кратности воздухообмена во время работы без негативного влияния на предприятие, оборудование, надежность, соблюдая при этом требования к производственной среде.

Уже почти 20 лет известно, что первоначальные требования к кратности воздухообмена чистых помещений, принятые в прошлом веке, намного выше, чем необходимо для достижения стандартов чистоты, установленных регулирующими органами. Например, в 2001 году, когда был отменен федеральный стандарт 209E, ISO 8 требовал 20 - 30 кратный воздухообмен. Сейчас в большинстве руководств по ISO 8 предлагается 10 - 20 кратная смена воздуха в час (ч⁻¹). В связи с этим инженерные группы многих наших предприятий начали проводить исследования по определению энергопотребления вентиляционных систем с целью повышения энергоэффективности систем ОВиК (HVAC) за счёт снижения кратности воздухообмена.

В 2019 году специалисты Roche Global Engineering разработали «Руководство по передовым практикам снижения кратности воздухообмена»¹

surveys and to challenge and optimize existing installations that use high ventilation rates with the intent of maintaining particulate levels required for manufacturing environmental quality.

At the time, ISO 14644-16² was not yet released. ISO 14644-16:2019, “Cleanrooms and Associated Controlled Environments — Part 16: Energy Efficiency in Cleanrooms and Separative Devices,” provides guidance and recommendations for optimizing energy usage and maintaining energy efficiency in new and existing cleanrooms, clean zones, and separative devices. It provides guidance for the design, construction, commissioning, and operation of cleanrooms.

COMPANY HISTORY AND SUSTAINABILITY

At Roche/Genentech, our business is focused on the pharmaceutical and medical devices that patients need next. Our ambition lies not only in transforming healthcare through innovative solutions, but also in our contributions to environmental protection. Since 2004, Roche/Genentech has been implementing carbon dioxide reduction measures that have led to a 59% absolute reduction in greenhouse gas (GHG) emissions from our own operations and purchased energy (Scope 1 and 2). In that same period, our revenue has more than doubled.³

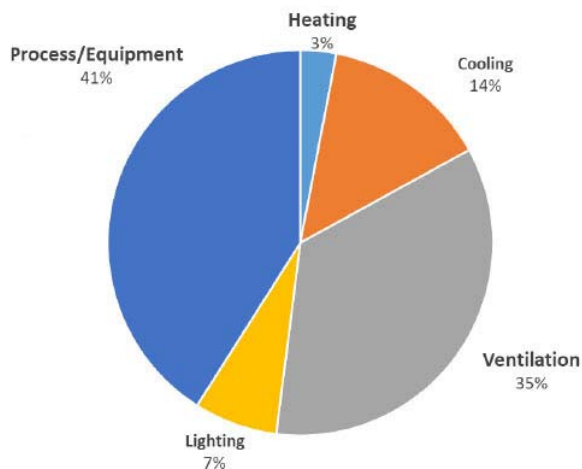
для проведения исследований на фармацевтических производственных площадках, а также для проверки и оптимизации существующих вентиляционных установок, обеспечивающих высокую кратность воздухообмена, с целью поддержания уровня содержания частиц, необходимого для обеспечения качества производственной среды.

В то время стандарт ISO 14644-16² еще не был выпущен. Стандарт ISO 14644-16:2019 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды - Часть 16: Энергоэффективность в чистых помещениях и разделительных устройствах» содержит руководство и рекомендации по оптимизации энергопотребления и поддержанию энергоэффективности в новых и существующих чистых помещениях, чистых зонах и разделительных устройствах. В нем содержатся рекомендации по проектированию, строительству, вводу в эксплуатацию и эксплуатации чистых помещений.

ИСТОРИЯ КОМПАНИИ И УСТОЙЧИВОЕ РАЗВИТИЕ

В Roche/Genentech наш бизнес сосредоточен на производстве фармацевтических препаратов и медицинских изделий, которые нужны пациентам в ближайшей перспективе. Наша цель заключается не только в преобразовании здравоохранения с помощью инновационных решений, но и в защите окружающей среды. С 2004 года Roche/Genentech реализует меры по сокращению выбросов углекислого газа, которые привели к абсолютному сокращению выбросов парниковых газов на 59% от собственной деятельности и покупаемой энергии (в обеих областях). За этот же период наша прибыль увеличилась более чем вдвое³.

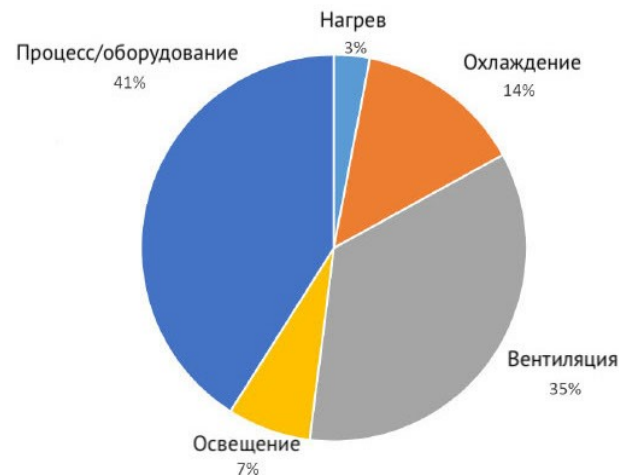
Figure 1: Electricity consumption at Genentech California sites.



Energy conservation has been a top priority in our GHG emissions reduction strategy. One of the most energy-intensive areas in our pharmaceutical manufacturing sites are cleanrooms, which makes them a great candidate for energy optimization. Cleanroom energy benchmarking studies, in general, show that HVAC energy use in the cleanrooms accounts for 36%–67% of the total facility energy consumption.⁴ Although the relative percentages vary due to the energy intensity of the process systems, cleanroom classifications, and the climate, HVAC systems are the dominant contributor to the energy intensity in pharmaceutical manufacturing sites (see Figure 1).

Figure 2: Flow chart of phases as presented in Air Change Rate Reductions Best Practices Guide.

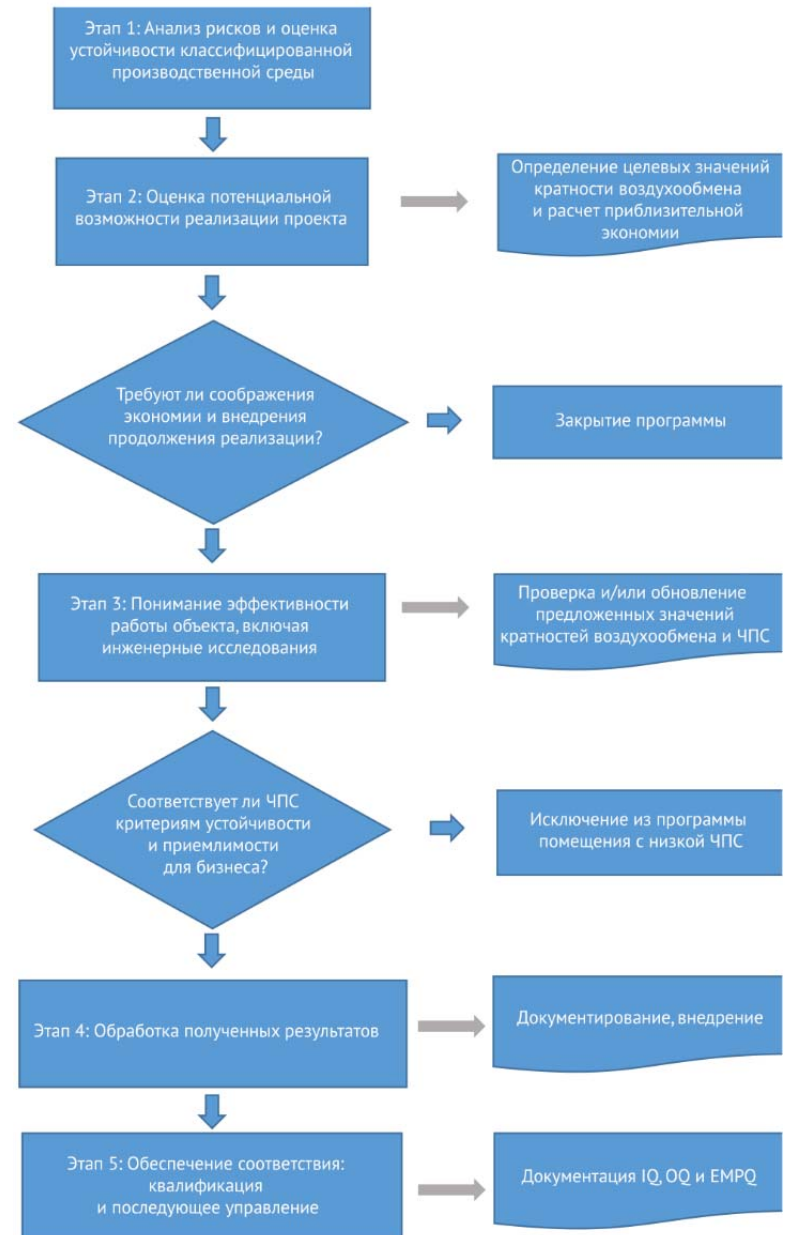
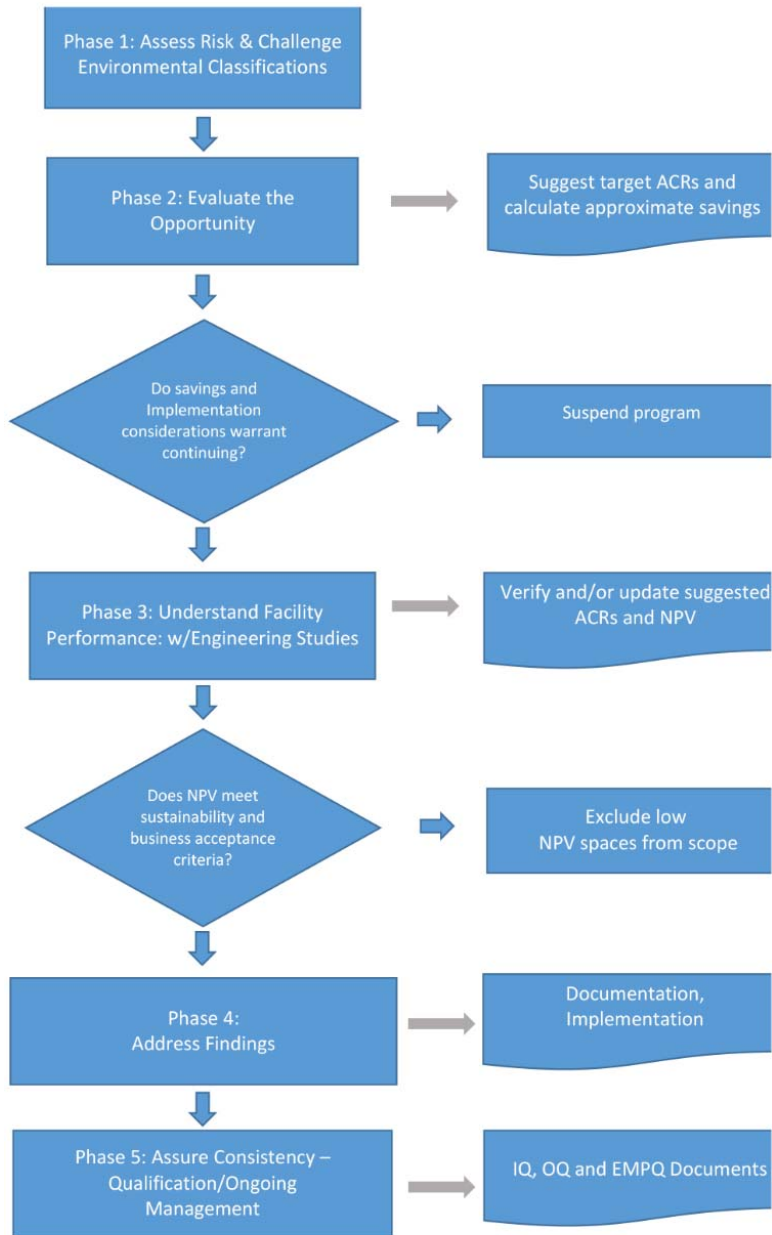
Рисунок 1. Потребление электроэнергии на объектах Genentech в Калифорнии



Энергосбережение стало одним из главных приоритетов нашей стратегии сокращения выбросов парниковых газов. Одной из наиболее энергозатратных зон на наших фармацевтических предприятиях являются чистые помещения, что делает их отличным кандидатом для оптимизации энергопотребления. Сравнительные исследования энергопотребления чистых помещений в целом показывают, что потребление энергии в системах ОВиК (HVAC) чистых помещений составляет 36 - 67% от общего энергопотребления предприятия⁴.

Хотя относительные процентные показатели варьируются в зависимости от энергозатратности технологических систем, классификации чистых помещений и климатических условий, системы ОВиК (HVAC) вносят основной вклад в энергопотребление фармацевтических производств (см. рис. 1).

Рисунок 2. Блок-схема этапов, представленная в Руководстве по лучшим практикам по снижению кратности воздухообмена



Key:

ACR: Air Change Rate

EMPQ: Environmental Monitoring Performance Qualification

IQ: Installation Qualification

NPV: Net Present Value

OQ: Operational Qualifications

MANUFACTURING SITE SURVEY

The phased approach in the survey requires both an understanding of the requirements and a sequence of progressively more detailed engineering studies to achieve energy-saving potential with minimal wasted effort. The phases of project execution elaborated in Figure 2 are as follows:

*Phase 1: Assess risk and challenge environmental classifications**Phase 2: Evaluate the opportunity, including numerical evaluation and screening study**Phase 3: Understand facility performance**Phase 4: Address findings and implement**Phase 5: Assure consistency with qualification and ongoing management*

As shown in Figure 2, implementing ACRs can affect the manufacturing process environment. In most cases, changes that affect manufacturing are done when manufacturing is shut down to minimize the risk to the product. However, when the US Food and Drug Administration (FDA) introduced “Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach”⁵ in September 2004, the paradigm shifted and these questions were asked: What is the probability that changing the airflow in a given clean area will affect the process or product in that area? What would be the impact to the process or product in that area if the airflow was changing? This new thinking about the risk of change implementation during production eliminates the need for a shutdown. Now the implementation can focus on risk controls.

Сокращения:

EMPQ: Environmental Monitoring Performance Qualification — квалификация эффективности мониторинга производственной среды

IQ: Installation Qualification — квалификация монтажа

ЧПС - чистая приведенная стоимость

OQ: Operational Qualification — квалификация функционирования

ОЦЕНКА ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ

Поэтапный подход к оценке требует как понимания обязательных требований, так и разработанной последовательности более детальных инженерных исследований, позволяющих реализовать потенциал энергосбережения с минимальными затратами усилий. Этапы выполнения проекта, представленные на рис. 2, выглядят следующим образом:

*Этап 1: Анализ рисков и оценка устойчивости классифицированной производственной среды**Этап 2: Оценка возможностей проекта, включая численную оценку и скрининговое исследование**Этап 3: Понимание эффективности работы объекта**Этап 4: Обработка полученных результатов и их внедрение**Этап 5: Обеспечение соответствия квалификации и оперативное управление*

Как показано на рис. 2, действия по внедрению изменений кратности воздухообмена могут повлиять на производственную среду. В большинстве случаев изменения, способные оказать влияние на производственный процесс, осуществляются после остановки производства, чтобы свести к минимуму риски для продукта. Однако, когда в сентябре 2004 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) представило документ «Фармацевтическая cGMP в 21 веке: риск-ориентированный подход»⁵, парадигма изменилась, и были заданы следующие вопросы:

— Какова вероятность того, что изменение воздушного потока в данной чистой зоне повлияет на процесс или продукт в этой зоне?

— Каково будет воздействие на процесс или продукт в этой зоне, если расход воздуха изменится?

Это новое представление о риске внедрения изменений в процессе производства устраняет необходимость остановки производства. Теперь при внедрении изменений можно сосредоточиться на контроле рисков.

Figure 3: Oceanside campus.



Site Location

At Roche/Genentech, addressing these questions started in the Genentech facility in Oceanside, California. This facility was chosen because site processing is sealed or can be held in a sealed state for enough time to implement the change in airflow. The goal of this paper is to share that success story of implementing ACR reduction at the Oceanside facility while the cleanrooms were in operation.

Located 35 miles north of San Diego, the Oceanside campus is a multiproduct Chinese hamster ovary (CHO) drug substance manufacturing site with parallel commercial production and launch capabilities that spans 60 acres, with seven buildings and ~575,000 square feet. The facility has 90,000 liters of capacity and is licensed to produce several biological drug substances (see Figure 3). It has 3.5 MW of solar photovoltaic as a combination of ground-mount, car-port, and rooftop panels, with a 1 MW, 2 MWh on-site battery energy storage system (installed in 2016), and a 2.5 MW fuel cell (installed in 2019).

Рисунок 3. Кампус в Оушенсайде



Расположение объекта

В компании Roche/Genentech решение этих вопросов началось на предприятии Genentech в Оушенсайде, штат Калифорния. Это предприятие было выбрано потому, что процесс производства на нем является герметичным либо продукт может быть выдержан в герметичном состоянии в течение времени, достаточного для внедрения изменений в воздушном потоке. Цель данной статьи — рассказать об успешном опыте внедрения системы снижения кратности воздухообмена на предприятии в Оушенсайде в процессе эксплуатации чистых помещений.

Расположенный в 35 милях (56 км)ⁱ к северу от Сан-Диего кампус в Оушенсайде представляет собой многопрофильное предприятие по производству лекарственных субстанций из клеток яичников китайского хомячка (CHO) с параллельным коммерческим производством и возможностями расширения, занимающее площадь 60 акров (24,3 га), состоящее из семи зданий общей площадью около 575 000 кв. футов (53,5 тыс. м²). Производственная мощность предприятия составляет 90 тыс. литров/год, имеется лицензия на производство нескольких биологических лекарственных субстанций (см. рис. 3). На объекте установлены солнечные панели мощностью 3,5 МВт, представляющие собой комбинацию из наземных, кровельных и

ⁱ Примечание: здесь и далее по тексту в скобках курсивом приведён перевод значений из Британской и американской системы измерений в метрическую систему мер.

паркинговых панелей. Система хранения энергии реализована на базе аккумуляторных батарей мощностью 1 МВт и 2 МВт•ч (установлена в 2016 году), а также на топливной батарее мощностью 2,5 МВт (установлена в 2019 году).

Table 1: Air change reduction screening analysis.

Table 1: Air change reduction screening analysis.									
Overall Results – cGMP Airflow Reduction									
Space Type	Number of Rooms	Room Area (ft ²)	Room Volume (ft ³)	Baseline AC/Hr	Baseline Air flow (CFM)	Reduced AC/Hr	Reduced Air flow (CFM)	Air flow Savings (CFM)	Energy Cost Savings (\$/yr)
BZ 2	13	3,911	54,681	37.3	38,824	32.4	33,833	4,991	\$22,000
BZ 2A	8	648	5,832	39.1	3,677	36.3	3,475	202	\$1,000
BZ 3.1	70	38,917	618,790	28.9	241,110	16.6	169,169	71,941	\$312,000
BZ 3.1A	43	4,200	39,927	28.5	17,079	23.0	15,103	1,976	\$9,000
BZ 4.1	33	21,413	206,353	26.0	83,324	12.3	44,457	38,867	\$169,000
BZ 4.1A	5	558	5,258	25.3	2,360	15.4	1,340	1,020	\$4,000
cGMP Total:	172	69,647	930,841	24.9	386,374	17.2	267,377	118,997	\$516,000
Other*	92	213,589	4,294,647	3.2	232,012	w/ 20% Contingency:		95,198	\$413,000
Building Total:	264	283,235			618,386				

*Primarily unclassified spaces

A consulting company conducted studies that showed potential for reduction of over 297,000 therms of natural gas and over 2,439,000 kWh of electricity, which would result in more than 2,400 metric tons of CO₂ reduction per year. This is over 10% of site energy consumption and GHG emissions, with more than \$400,000 savings per year. The calculation was based on 2018 utilities rates, shown in Table 1, assuming annual cost of energy for each cubic foot per minute (cfm) at \$4.33. This presented a great opportunity to pilot ACR reduction during operation for the entire network.

Таблица 1. Скрининговый анализ результатов снижения кратности воздухообмена

Скрининг результатов снижения кратности воздухообмена в помещениях cGMP									
Тип помещения	Количество помещений	Площадь помещения, м ² (м ²)	Объем помещения, м ³ (м ³)	Исходная кратность воздухообмена, ч ⁻¹	Исходный расход воздуха, CFM (м ³ /ч)	Сниженная кратность воздухообмена, ч ⁻¹	Сниженный расход воздуха, CFM (м ³ /ч)	Экономия расхода воздуха, CFM (м ³ /ч)	Экономия затрат на электроэнергию, \$/год
BZ 2	13	3 911 (363)	54 681 (1 548)	37,3	38 824 (65 962)	32,4	33 833 (57 483)	4 991 (8 480)	22 000
BZ 2A	8	648 (60)	5 832 (165)	39,1	3 677 (6 247)	36,3	3 475 (5 904)	202 (343)	1 000
BZ 3.1	70	38 917 (3 616)	618 790 (17 522)	28,9	24 111 (40 965)	16,6	169 169 (287 420)	71 941 (122 229)	312 000
BZ 3.1A	43	4 200 (390)	39 927 (1 131)	28,5	17 079 (29 017)	23,0	15 103 (25 660)	1 976 (3 357)	9 000
BZ 4.1	33	21 413 (1 989)	206 353 (5 843)	26,0	83 324 (141 568)	12,3	44 457 (75 533)	38 867 (66 035)	169 000
BZ 4.1A	5	558 (52)	5 258 (149)	25,3	2 360 (4 010)	15,4	134 (228)	1 020 (1 733)	4 000
Итого помещений, относящихся к cGMP:	172	69 647 (6 470)	930 841 (26 358)	24,9	386 374 (656 454)	17,2	267 377 (454 276)	118 997 (202 177)	516 000
Другие*	92	213 589 (19 843)	4 294 647 (121 611)	3,2	232 012 (394 191)	С учетом резерва 20%:		95 198 (161 742)	413 000
Итого по зданию:	264	283 235 (26 313)			618 386 (1 050 644)				

*Преимущественно неклассифицированные помещения

Консалтинговая компания провела исследования, которые показали возможность снижения потребления природного газа более чем на 297 000 терм (830 000 м³) и электроэнергии более чем на 2 439 000 кВт•ч, что приведет к сокращению выбросов CO₂ более чем на 2 400 тонн в год. Это составляет более 10% от энергопотребления и выбросов парниковых газов на объекте, а экономия составит более 400 000 \$ в год. Расчет производился на основе тарифов на коммунальные услуги в 2018 году, приведенных в табл. 1, с учетом годовой стоимости энергии 4,33 \$ за каждый куб. фут (2,55 \$ за каждый м³/ч). Это дало прекрасную возможность опробовать снижение кратности воздухообмена всей энергосистемы в процессе эксплуатации.

Stakeholders and Management

The next step was developing a participation matrix to identify stakeholders and their involvement throughout the project life cycle. Qualification support and internal quality control and validation buy-in were a crucial part for the implementation. The final push was when the site's general manager and head of quality came to the team meeting to endorse the parallel implementation of the change during production.

This show of support from upper site management was both a unifying and liberating factor for several team members who were hesitant to believe we would perform a change and then "run at risk" during a short revalidation period. By removing the age-old constraints for quality, validation, manufacturing, and engineering, the team was able to truly get into the details of the risks and the risk controls we could use.

Implementation

The overall policy for risk-based activity has been stated in global standards for over 10 years. The questions of risk tolerance are really, "How much risk are we willing to take?" And in scenarios of higher risk, "Are we to lean toward being risk averse or are we willing to let the data determine true success or failure?" Parallel implementation was chosen due to the following reasons:

- No mechanical modifications were performed on the air handling unit (AHU) to provide reversibility.
- ACRs were not modified in the production areas until the validation of the BZ 4.1 (biozone) nonproduction areas was successfully executed.
- For production areas with open operations, air balancing was not performed during the open operations.
- The successful qualification of the expansion production areas provided additional assurance that operating under reduced ACRs provides a controlled environment that meets Roche/Genentech requirements.

The implementation scope was strictly limited to air balancing. The only way to put the air balance "back the way it was" was to spend the extra time up front,

Участники проекта и руководство

Следующим шагом стала разработка матрицы взаимодействия для определения участников проекта и их вовлеченности на протяжении всего жизненного цикла проекта. Важнейшими составляющими внедрения стали сопровождение при квалификации, внутренний контроль качества и валидация. Последним толчком стало то, что генеральный директор предприятия и руководитель службы качества пришли на совещание команды, чтобы одобрить параллельное внедрение изменений в производство.

Эта демонстрация поддержки со стороны высшего руководства предприятия стала одновременно объединяющим и стимулирующим фактором для нескольких членов команды, которые опасались, что мы внедрим изменение, а затем «подвергнемся риску» в течение короткого периода повторной валидации. Устранив устаревшие ограничения в отношении качества, валидации, производства и инжиниринга, команда смогла по-настоящему вникнуть в детали рисков и средства управления ими, которые мы могли бы использовать.

Внедрение

Общая политика деятельности, основанной на риске, была изложена в глобальных стандартах более 10 лет назад. Вопросы толерантности к риску на самом деле таковы: «Насколько сильно мы готовы рисковать?» А в сценариях с более высоким риском: «Должны ли мы склоняться к тому, чтобы отвергать риск, или мы намерены позволить данным определять истинный успех или неудачу?» Параллельная реализация была выбрана по следующим причинам:

- Никаких механических модификаций приточно-вытяжной установки (AHU) для обеспечения обратимости не производилось.
- Кратность воздухообмена не изменялись в производственных помещениях до тех пор, пока не была успешно выполнена валидация непроизводственных зон BZ 4.1 (биозон).
- На производственных площадях с открытыми операциями балансировка воздуха во время открытых операций не проводилась.
- Успешная квалификация расширенных производственных площадей обеспечила дополнительную уверенность в том, что работа в условиях сниженной кратности воздухообмена обеспечивает контролируемую среду, соответствующую требованиям Roche/Genentech.

Объем внедрения был строго ограничен балансировкой воздуха. Единственный способ вернуть воздушный баланс «таким, каким он был» -

documenting the precise air balance the system had the minute before changes were made. We spent the time to fully survey the airflow at every supply and return grille individually and recorded it by device number. All the air handlers' main ducts for inlet, outlet, makeup, and exhaust were traversed to meet this requirement and to achieve reversibility. This was very useful for pressure balancing because the amount of makeup air remains virtually constant when the recirculation rate decreases. Therefore, the pre-reads with no "physical" modifications provide for complete reversibility.

The second restriction was to perform the changes for the first five of the 15 systems on those where no production activities even occur. These first five systems served a personnel stairwell from the first floor locker rooms to the second and third floors, first floor corridors, second floor corridors, third floor corridors, and equipment staging and storage areas outside the production rooms. This limits the risk because there is no process or product to be at risk. The other benefit of selecting these first five systems to pre-read, reduce the air balance, and then revalidate first was to build confidence and experience. This was a gate review for showing the project was ready for "prime time" in the production areas.

Each of the 15 cleanroom air systems were a "mini-project" within the overall project. Each required a pre-read air balance, implementation of the new reduced air balance, post-implementation readings for validation of the new configuration, daily sampling for nonviable particulates (NVP), daily sampling for viable air particulates, daily sampling for surface contamination for the revalidation period assessed, and data review by quality control, validation, and quality engineering departments to create final deviation reports for validation and quality engineering approvals, which leads to the next restriction.

потратить дополнительное время заранее, документируя точный воздушный баланс, который был в системе за минуту до внесения изменений. Мы потратили время на то, чтобы полностью изучить поток воздуха на каждой приточной и возвратной решетках в отдельности и зафиксировать его по номеру устройства. Все основные воздуховоды установок подготовки воздуха для подачи, выброса, подпитки и вытяжки были исследованы, чтобы соответствовать этому требованию и добиться обратимости. Это было очень полезно для балансировки давления, поскольку количество компенсационного воздуха (подпитки) остается практически постоянным при снижении показателя рециркуляции. Таким образом, предварительная регистрация без каких-либо «физических» изменений обеспечивают полную обратимость.

Второе ограничение состояло в том, чтобы внести изменения для первых пяти из 15 систем, где никогда не происходит каких-либо производственных операций. Эти первые пять систем обслуживали лестничную клетку для персонала, ведущую из раздевалок первого этажа на второй и третий этажи, коридоры первого этажа, коридоры второго этажа, коридоры третьего этажа, а также зоны размещения и хранения оборудования за пределами производственных помещений. Это ограничивает риск, поскольку нет процесса или продукта, которые подвергались бы риску. Другим преимуществом выбора этих первых пяти систем для предварительной проверки, уменьшения воздушного баланса, а затем повторной проверки в первую очередь было укрепление доверия и опыта. Это был предварительный обзор, показывающий, что проект готов к «прайм-тайм» в производственных помещениях.

Каждая из 15 систем кондиционирования чистых помещений была «мини-проектом» в рамках общего проекта. Каждый из них требовал предварительной регистрации воздушного баланса, создания нового уменьшенного воздушного баланса, регистрации показаний после внедрения для валидации новой конфигурации, ежедневного отбора проб на нежизнеспособные частицы (NVP)ⁱⁱ, ежедневного отбора проб на жизнеспособные твердые частицы в воздухе, ежедневного отбора проб на контаминацию поверхностей в течение оцененного периода ревалидации, а также анализа данных отделами контроля качества и валидации; а для инженерно-технических подразделений управления качеством требовалось создать финальные отчеты об отклонениях для утверждения с позиции

ⁱⁱ Примечание: в настоящей статье авторами был использован термин NVP, который дословно переводится как «нежизнеспособные частицы». При этом в действующей редакции Annex 1 GMP EU вместо указанного термина используется «total particle concentration», т.е. общая концентрация частиц.

Only one of the 15 systems was allowed to be “in process” at any given time. This was beneficial to the overall project in two ways: focus on the team and enabling the team to be smaller. Nothing is more distracting than unfinished or open issues while you are working on something else. Each system got the full attention of the team from start to finish. The team was a consistent set of subject matter experts. Whether for writing the protocols for validation or taking the samples, the same small set of people were involved, which contributed to consistent results. At this point the team has five systems completed, with validation approved, that were returned to service under their belt. They were ready for prime time.

The next restrictions were focused on even more protections for production areas. It started with scheduling of open process activities. For the duration of pre-reads and the implementation of the reduced air balance, that area could not perform any open processing. Once the final validation air balance readings were completed, open operations were allowed “at risk” until the full validation process was completed. Note that sampling is not normally performed during an open process, even for a validated space.

The next change is in added testing because of open operations. For production areas where open activities are performed, a “recovery test” was completed at each location where an open activity occurs during processing. This was done by bringing in specially trained cleanroom certification personnel and allowing them to use a particle generator at each location. The generator was used to spike particles of 0.5 micron just above the ISO 8 limit for the area, then the generator was shut down while an NVP sampling machine recorded the reduction in NVP every 30 seconds until the airborne level reached 10% of the ISO limit, or 1 log reduction. For the test to pass, the area must recover from over 100% to under 10% in a specified time.

In the end, all the restrictions reduced the risk of each and every segment. As we have discussed, some areas are inherently riskier. Because we needed to formalize this in a GMP change process, we needed a cross-functional team to

валидации и со стороны инженерно-технических подразделений управления качеством, что приводит к следующему ограничению.

Только одной из 15 систем было разрешено находиться «в процессе» в любой момент времени. Это было выгодно для проекта в целом по двум причинам: сосредоточить внимание на команде и позволить ей быть меньше. Ничто так не отвлекает, как незавершенные или открытые проблемы, пока вы работаете над чем-то другим. Каждая система привлекала все внимание команды от начала до конца. Команда представляла собой единый набор экспертов в своей области. Независимо от того, писали ли протоколы для валидации или отбирали пробы, была задействована одна и та же небольшая группа людей, что способствовало получению стабильных результатов. К этому моменту у команды есть пять завершенных систем с одобренной валидацией, которые были возвращены в эксплуатацию. Они были готовы к прайм-тайм.

Следующие ограничения были направлены на еще бóльшую защиту производственных зон. Все началось с планирования операций для открытых процессов. На время проведения предварительного сбора данных и введения пониженного воздушного баланса в этой зоне нельзя было выполнять какой-либо открытый процесс. После завершения окончательной проверки показаний воздушного баланса открытые операции были разрешены «с риском» до завершения полной валидации процесса. Обратите внимание, что отбор проб обычно не выполняется во время открытого процесса, даже для валидированного пространства.

Следующее изменение касается добавленного тестирования из-за открытых операций. Для производственных зон, где выполняются открытые операции, «тест восстановления» был выполнен в каждом месторасположении, где во время процесса происходит открытая операция. Это было сделано путем привлечения специально обученного персонала по сертификации чистых помещений и предоставления им возможности использовать генератор частиц в каждом помещении. Генератор использовался для генерации частиц размером 0,5 микрон чуть выше предела ISO 8 для данной зоны, затем генератор выключался, в то время как счётчик частиц регистрировал снижение нежизнеспособных частиц каждые 30 секунд, пока уровень в воздухе не достиг 10% от предела ISO, или снижения на 1 логарифм. Чтобы тест прошел успешно, зона должна восстановиться с более чем 100% до менее чем 10% за указанное время.

В конце концов, все ограничения снизили риск для каждого сегмента. Как мы уже обсуждали, некоторые зоны по своей сути несут большие риски. Поскольку нам нужно было формализовать это в рамках процесса управления

develop a qualification project plan (QPP) to detail the HVAC equipment (commissioning/operational qualification), environmental monitoring performance qualification strategy, and requirements for existing systems impacted by the HVAC ACR reduction. The team broke the project down into the 15 systems based on areas served by an AHU. The impacted AHUs and areas had individual ACRs as subprojects and thus limited the active scope, and concurrent risk for all aspects, to a single system at any given time.

RISK ASSESSMENT

A quality risk management report (QRMR) was developed to determine the number of days to perform modified environmental monitoring performance qualification (EMPQ). Under the associated quality risk management plan, the potential risks posed by the ACR on the facility, processing, and/or product were examined and assessed.

The risk assessment process included:

- Data gathering (e.g., room number, HVAC classification diagrams)
- Risk assessment questionnaire to calculate risk score (standard risk matrix)
- Risk matrix for number of days to perform modified EMPQ
- Summarization of risk scoring data

изменениями по GMP, нам понадобилась межфункциональная команда для разработки плана проекта по квалификации (QPP), в котором подробно описывалось оборудование ОВиК (HVAC) (приемка/квалификация функционирования), стратегия квалификации эффективности мониторинга производственной среды и требования к существующим системам, на которые повлияло снижение кратности воздухообмена ОВиК (HVAC). Команда разделила проект на 15 систем, основанных на зонах, обслуживаемых установками подготовки воздуха. Рассматриваемые установки подготовки воздуха и зоны имели индивидуальные кратности воздухообмена в качестве подпроектов и, таким образом, ограничивали активный охват и одновременный риск для всех аспектов отдельной системы в любой момент времени.

ОЦЕНКА РИСКОВ

Отчет по управлению рисками для качества был разработан для определения количества дней, необходимых для выполнения квалификации эффективности модифицированного мониторинга производственной среды (EMPQ). В рамках соответствующего плана управления рисками качества были изучены и оценены потенциальные риски, связанные с кратностями воздухообмена для предприятия, процесса и/или продукта.

Процесс оценки риска включал:

- Сбор данных (например, номер помещения, схемы классификации помещений в привязке к ОВиК (HVAC))
- Анкету для оценки риска для расчета оценки риска (стандартная матрица рисков)
- Матрицу рисков для количества дней для выполнения модифицированного EMPQ
- Обобщение данных оценки риска

Figure 4: NVP data for an ISO 7 system (one month average before and after).

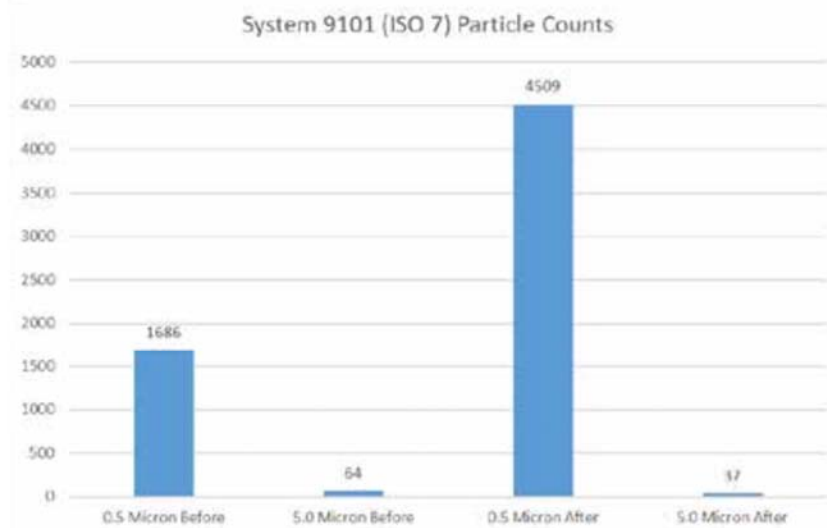


Рис. 4: Данные по нежизнеспособным частицам для систем ИСО 7 (в среднем за месяц до и после):

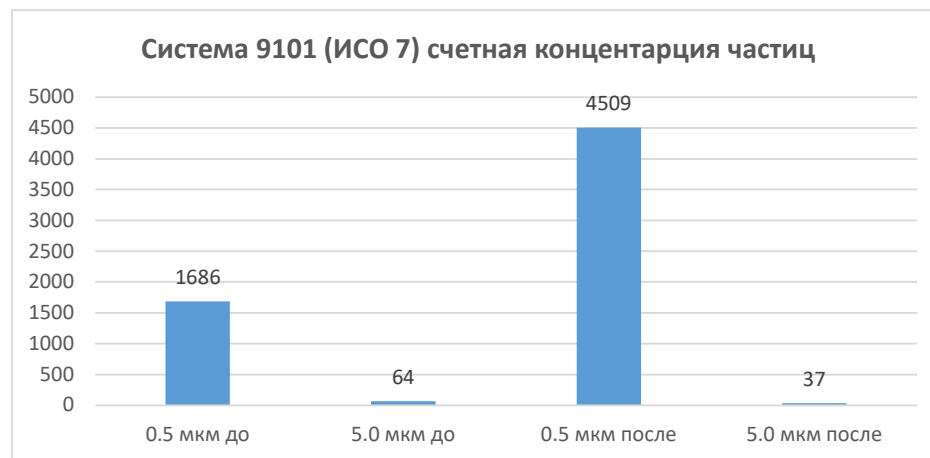


Figure 5: NVP data for an ISO 8 system (one month average before and after).

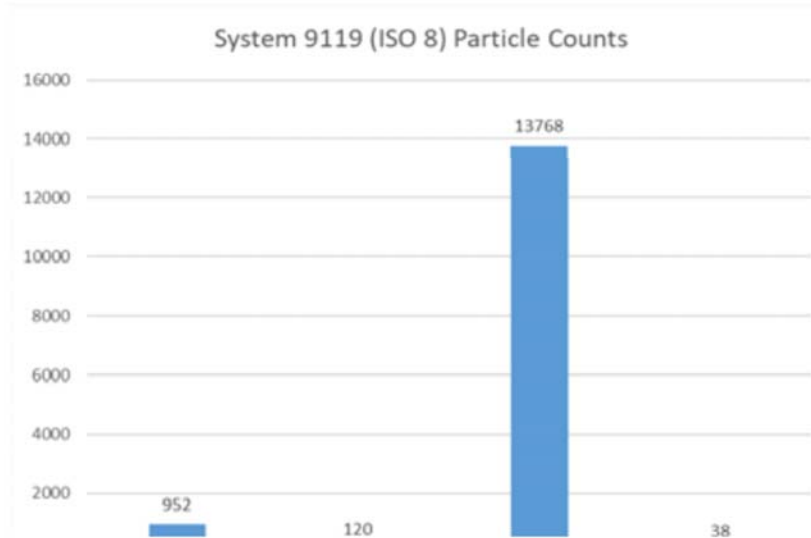


Рис. 5: Данные по нежизнеспособным частицам для систем ИСО 8 (в среднем за месяц до и после)



The team came up with three simple quality categories – low risk, medium risk, and high risk – proving that the distinctions do not have to be fancy or complex.

The quality categories can be broken out as follows:

- Low risk: HVAC systems supplying areas that have no processing. These are primarily corridors and secondarily staging areas for equipment or supplies. Nothing is allowed to be “opened” per standard operating procedure (SOP), as far as product or materials for product.

- Medium risk: HVAC systems supplying processing areas that are closed processes. These are areas where the product or process is fully contained within a tank or piping that is never allowed to be opened per SOP.

- High risk: HVAC systems supplying processing areas that have open processes. Most of these are momentary but still require that the environment be clean enough to meet the licensed process requirements and not cause contamination that would result in unusable products.

The follow-up for validation was to assign the appropriate number of sampling days for each type of system based on the risk categories:

- Low risk: Requires the least amount of environmental monitoring (EM) sampling and monitoring after the new air balance is completed.

- Medium risk: Requires a moderate amount of EM sampling and monitoring after the new air balance is completed.

- High risk: Requires the largest amount of EM sampling and monitoring after the new air balance is completed and includes special testing of recovery time within three feet of the location where an open process will be performed.

The validation engineer wrote the requalification protocols from these categories. It was agreed that only one system would be qualified at a time. Starting the next system was dependent up on the successful final approval of all validation results.

The new air balance values for all the systems were estimated based on two factors. The first factor is industry research to ensure success is highly likely and starts

Команда разработала три простые категории качества – низкий риск, средний риск и высокий риск, доказывающие, что различия не обязательно должны быть причудливыми или сложными.

Категории качества могут быть распределены следующим образом:

- Низкий риск: системы ОВиК (HVAC), снабжающие помещения, в которых не ведется технологический процесс. В первую очередь это коридоры и, во вторую очередь, зоны хранения оборудования или расходных материалов. В соответствии со стандартной операционной процедурой (СОП) ничего не должно быть «открытым», что касается продукта или материалов для продукта.

- Средний риск: системы ОВиК (HVAC), обеспечивающие процессные зоны, где ведутся закрытые процессы. Это зоны, где продукт или технологический процесс полностью заключен в резервуаре или трубопроводе, которые никогда не разрешается открывать в соответствии с СОП.

- Высокий риск: системы ОВиК (HVAC), обеспечивающие процессные зоны с открытыми процессами. Большинство из них носят кратковременный характер, но все же требуют, чтобы фоновая среда была достаточно чистой, чтобы соответствовать зарегистрированным требованиям к процессу, и не вызвала контаминации, которая привела бы к непригодности продукции.

Дальнейшая валидация заключалась в назначении соответствующего количества дней отбора проб для каждого типа системы на основе категорий риска:

- Низкий риск: требуется наименьший объем отбора проб для мониторинга производственной среды (EM) и мониторинга после внедрения нового воздушного баланса.

- Средний риск: требуется умеренный объем отбора проб EM и мониторинга после внедрения нового воздушного баланса.

- Высокий риск: требуется самый большой объем отбора проб EM и мониторинга после внедрения нового воздушного баланса и включает специальное тестирование времени восстановления в пределах трех футов (0,91 м) от места, где будет выполняться открытый процесс.

Инженер по валидации написал протоколы реквалификации по этим категориям. Было решено, что одновременно будет проходить квалификацию только одна система. Запуск следующей системы зависел от успешного окончательного утверждения всех результатов валидации.

Новые значения воздушного баланса для всех систем были рассчитаны на основе двух факторов. Первый фактор – это отраслевые исследования, которые

at more than 10 ACH for ISO 8. The other factor is “turn down” of the existing system and limits to their sizing. Our systems were designed for 25 ACH and so attempting to get down to 6 or 8 ACH was not likely.

We also came across circumstances where rooms could not be optimized down. For example, there was a very long corridor with all south-facing windows. In this case, 10 to 12 ACH would have been optimum, but during the day after the initial balance, both temperature and pressure was unstable in that corridor due to solar gain. We had to increase the ACH to 14 to overcome the solar gain factor. It was combining these factors that allowed engineering and the air balancers to set realistic goals for the area by ISO class:

- Low-risk ISO 8 system: From 25 ACH to 12 ACH +/- 1
- Medium-risk ISO 8 system: From 25 ACH to 14 ACH +/- 1
- High-risk ISO 8 system: From 25 ACH to 16 ACH +/- 1
- High-risk ISO 7 system: 48 ACH to 28 ACH +/- 1

The project was completed in 2020. The implemented changes reduced air flow volume by 165,000 cfm – which was 38% higher than initial estimates presented in Table 1 – and resulted in a 14% decrease in energy consumption and GHG emissions and over \$678,000 cost savings per year. With significant energy cost increases in 2021 and 2022, the potential cost savings are much higher than the estimated values.

Figures 4 and 5 show the differences in 0.5- and 5.0-micron particulates found by air sampling before and after the air change reduction for an ISO 7 and ISO 8 (medium risk) system.

CONCLUSION

This project was a multidisciplinary success, with representatives from manufacturing, scheduling, quality control, quality assurance, validation, facilities, engineering, and project management, as well as HVAC subject matter experts, EM

гарантируют высокую вероятность успеха и начинаются с кратности воздухообмена более чем 10 ч⁻¹ для ISO 8. Второй фактор – ограничения существующих систем исходя из их производительности. Наши системы были рассчитаны на кратность воздухообмена 25 ч⁻¹, и поэтому попытка снизить их кратность до 6 или 8 ч⁻¹ была маловероятной.

Мы также сталкивались с обстоятельствами, при которых помещения не могли быть оптимизированы в меньшую сторону. Например, очень длинный коридор, все окна которого выходили на южную сторону. В этом случае оптимальной была бы кратность воздухообмена от 10 до 12 ч⁻¹, но в течение дня после первоначальной настройки температура и давление в этом коридоре были нестабильными из-за усиления инсоляции. Нам пришлось увеличить кратность воздухообмена до 14, чтобы преодолеть фактор усиления инсоляции. Сочетание этих факторов позволило инженерам и специалистам по вентиляции установить реалистичные цели для зон по классу ISO:

- Система низкого риска ISO 8: кратность воздухообмена от 25 ч⁻¹ до 12 ч⁻¹ +/- 1
- Система ISO 8 со средним уровнем риска: кратность воздухообмена от 25 ч⁻¹ до 14 ч⁻¹ +/- 1
- Система ISO 8 с высоким уровнем риска: кратность воздухообмена от 25 ч⁻¹ до 16 ч⁻¹ +/- 1
- Система высокого риска ISO 7: кратность воздухообмена от 48 ч⁻¹ до 28 ч⁻¹ +/- 1

Проект был завершен в 2020 году. Внедренные изменения сократили объем воздушного потока на 165,000 куб. футов/мин (4672,3 м³/мин), что на 38% превысило первоначальные оценки, представленные в таблице 1, и привело к снижению потребления энергии и выбросов парниковых газов на 14% и экономии средств более чем на 678 000 \$ в год. При значительном увеличении затрат на электроэнергию в 2021 и 2022 гг. потенциальная экономия затрат намного превышает расчетные значения.

На рисунках 4 и 5 показаны различия в содержании частиц размером 0,5 и 5,0 микрон, обнаруженных при отборе проб воздуха до и после снижения расхода воздуха в соответствии с системами ISO 7 и ISO 8 (средний риск).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этот проект был междисциплинарным успехом, где участвовали представители производства, планирования, контроля качества, обеспечения качества, валидации, инжиниринга и управления проектами, а также эксперты

samplers, air balancers, and cleanroom testing certification technicians, all are responsible for the cleanroom environments and yet made a great example of innovative approaches to enable such changes in an environment where continuous production is a key for patients.

References

1. Ahearn, J., J. Walder, N. Goldschmidt, J. Meek, A. Moyal, S. Tison, G. Wing, C. Tkacs. "Roche Air Change Rate Reductions Best Practices Guide 2019."
2. ISO Standard 14644-16. "Cleanrooms and Associated Controlled Environments — Part 16: Energy Efficiency in Cleanrooms and Separative Devices." May 2019. <https://www.iso.org/standard/66331.html>
3. Roche. "Reducing Our Carbon Footprint." Published 11 April 2022. <https://www.roche.com/stories/reducing-our-carbon-footprint>
4. Tschudi, W. F., K. Benschine, S. Fok, and P. Rumsey. "Cleanroom Energy Benchmark in High-Tech and Biotech Industries." Proceedings of the 2001 ACEEE Summer Study on Energy Efficiency in Industry. American Council for an Energy-Efficient Economy, Washington, DC, 2001.
5. US Food and Drug Administration. "Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach – Final Report." September 2004. <https://www.fda.gov/media/77391/download>

About the authors

Behzad Torabifar, PE, is the Senior Director of Sustainable Operations at Genentech. Behzad leads the sustainability portfolio for Roche's pharma operations in the US. Before joining Genentech, Behzad worked in the oil and gas industry for over 10 years. He holds a master's degree in sustainability management from Columbia University in New York. He has been a member of ISPE since 2019

Geoffrey Wing, PE, is the Principal Mechanical Engineer for the Engineering group at the 60-acre Genentech biotechnology campus. In June 2012, he was licensed through the state of California in mechanical engineering. In 2009, Geoffrey worked in engineering, responsible for all cleanrooms and GMP refrigeration systems for a large-scale commercial site. In 1998, he began working in biotechnology in facilities and maintenance in the roles of senior technical specialist, maintenance manager, and planning and MRO manager for three different clinical and commercial sites. His

в области ОВиК (HVAC), специалисты по отбору проб ЕМ, специалисты по вентиляции и испытаниям/сертификации чистых помещений помещениям – все они отвечают за производственную среду чистых помещений и показали отличный пример инновационных подходов, позволяющих осуществить такие изменения в среде, где непрерывность производства является ключевым для пациентов.

Источники

1. Ahearn, J., J. Walder, N. Goldschmidt, J. Meek, A. Moyal, S. Tison, G. Wing, C. Tkacs. "Roche Air Change Rate Reductions Best Practices Guide 2019."
2. ISO Standard 14644-16. "Cleanrooms and Associated Controlled Environments — Part 16: Energy Efficiency in Cleanrooms and Separative Devices." May 2019. <https://www.iso.org/standard/66331.html>
3. Roche. "Reducing Our Carbon Footprint." Published 11 April 2022. <https://www.roche.com/stories/reducing-our-carbon-footprint>
4. Tschudi, W. F., K. Benschine, S. Fok, and P. Rumsey. "Cleanroom Energy Benchmark in High-Tech and Biotech Industries." Proceedings of the 2001 ACEEE Summer Study on Energy Efficiency in Industry. American Council for an Energy-Efficient Economy, Washington, DC, 2001.
5. US Food and Drug Administration. "Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach – Final Report." September 2004. <https://www.fda.gov/media/77391/download>

Об авторах

Бехзад Торабифар, PE, является старшим директором по устойчивому развитию Genentech. Бехзад возглавляет портфолио в области устойчивого развития фармацевтической компании Roche в США. До прихода в Genentech Бехзад проработал в нефтегазовой отрасли более 10 лет. Он получил степень магистра в области управления устойчивым развитием в Колумбийском университете в Нью-Йорке. Он является членом ISPE с 2019 года.

Джеффри Винг, PE, является главным инженером-механиком инженерной группы в биотехнологическом кампусе Genentech площадью 60 акров (243 тыс. м²). В июне 2012 года он получил лицензию штата Калифорния в области машиностроения. В 2009 году Джеффри работал инженером, отвечая за все чистые помещения и GMP-холодовых системах на крупномасштабном коммерческом объекте. В 1998 году он начал работать в области

career began by serving in the US naval nuclear power submarine fleet, and subsequently in California's power industry. He holds a bachelor's degree in logic from Ripon College, a graduate certificate in information systems management from the University of Southern California, and a specialized certificate in HVAC design and controls from the University of California—San Diego.

биотехнологий в сфере оборудования и технического обслуживания в качестве старшего технического специалиста, менеджера по техническому обслуживанию, а также менеджера по планированию и ТОиР на трех различных производственных площадках для клинических исследований и коммерческого производства. Его карьера началась со службы на атомном подводном флоте ВМС США, а затем в энергетической отрасли Калифорнии. Он имеет степень бакалавра в области логических схем в колледже Рипон, сертификат выпускника по управлению информационными системами в Университете Южной Калифорнии и специализированный сертификат по проектированию и управлению систем ОВиК в Калифорнийском университете в Сан-Диего.