

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 4/2015

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

DencoHappel ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ



СИСТЕМА КОМПЛЕКСНОГО РЕШЕНИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ



Вышла новая книга Федотова А. Е.
«Чистые помещения», 2015 г., 512 стр.
Содержание книги на стр. 5-6 журнала

№ 70 с начала издания
в 1992 г.

Рег. № 1434 от 19.12.91
в Министерстве печати
и массовой информации РФ

Главный редактор
А.Е. Федотов

Редакционная коллегия
С.М. Дмитриева
Т.Л. Лома
Н.И. Окунский
О.В. Пролович
Е.В. Черняков

Ответственный за выпуск
К.С. Исакова

Адрес АСИНКОМ
127299 Россия,
г. Москва,
ул. Клары Цеткин, 4

Тел./факс: (495) 777-72-31,
(495) 787-03-12

E-mail: mail@asincom.info
www.asincom.info
www.asincom-group.ru

Предпечатная подготовка
и полиграфическое
сопровождение
ООО «Красногорская
типография»

© Общероссийская
общественная организация
«Ассоциация инженеров
по контролю микрозагрязнений» (АСИНКОМ)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия, находящиеся на
информационном обслуживании
в АСИНКОМ 2

Об информационном обслуживании
в 2016 г. 3

Новая книга А. Е. Федотова
«Чистые помещения» 5

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Федотов А.Е.
ISO 14644-1:2015 – шаг вперед
или два шага назад? 7

Из книги А. Е. Федотова
«Чистые помещения»:
– приложение 1. Новый стандарт
ISO 14644-1:2015 9
– приложение 4. Противоречия
в ИСО 14644-1 16

ИЗОЛИРУЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Д. Торогод
История изоляторов
и закрытых технологий.
Часть 5. Развитие и применение
стерилизующих средств 21

ОБУЧЕНИЕ

План семинаров АСИНКОМ
на 2016 г. 29

Учебный семинар АСИНКОМ
– по правилам GMP и технике чистых
помещений 16–18 февраля 2016 г. ... 30
– по технике чистых помещений
17–18 февраля 2016 г. 32

INFORMATION

Companies
on information
services 2

Information
services in 2016 3

New book «Cleanrooms»,
A. Fedotov 5

STANDARDS

A. Fedotov
ISO 14644-1:2015 – a step forward
or two steps back? 7

From the new book «Cleanrooms»,
A. Fedotov:
– Annex 1. A new standard
ISO 14644-1:2015 9
– Annex 2. Contradictions
in ISO 14644-1 standard 16

ISOLATING TECHNOLOGY

D. Thorogood
A history of isolator and containment
technology. Part 5: Development
and use of sterilising agents
with associated devices 21

TRAINING

ASENMCO
training plan on 2016 29

Training seminar
– on GMP and Cleanrooms
on 16–18 February 2016 30
– on Cleanrooms
on 17–18 February 2016 32

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2015 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «Альфа-строй»	354340, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, ул. Ленина, Привокзальная площадь, 1. Т. (495) 688-34-43. alfastroy.sochi@mail.ru, www.alfastroi.com	Строительство объектов фармацевтической промышленности
ООО «ПСК Аналитика»	450112, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 73, корп. 2. Т. (347) 293-42-53. office@analitika-ufa.ru, analitika-ufa@mail.ru, www.analitika-ufa.ru	Проектирование и строительство больниц и других объектов
ООО «АРКТОС»	196240, г. Санкт-Петербург, Предпортовый 6-й пр., д. 6. Т. (812) 329-53-68, ф. (812) 329-53-68. sales@arktos.ru, www.arktos.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ООО «Берендсен»	109316, г. Москва, Волгоградский проспект 46Б, офис 318 Т. (499) 394-29-58. info@berendsen.ru, www.berendsen.ru	Сервисное обслуживание по подготовке одежды для чистых помещений (стирка, стерилизация)
ООО «Воздушные фильтры М»	105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр. 2. Т. (495) 789-82-20 (многоканальный). office@filters.ru, www.filters.ru	Производство фильтров очистки воздуха, оборудование для систем вентиляции и кондиционирования, монтаж, сервис
ООО «ВОСТОК ПОСТ» Аналитический центр валидации и измерений	456300, Челябинская обл., г. Миасс, Тургожское шоссе, д. 2/7. Почтовый адрес: 456320, Челябинская обл., г. Миасс, а/я 566. Т/ф. (3513)54-32-39. info@vostokpost.ru, www.vostokpost.ru	Аттестация боксов микробиологической безопасности и чистых помещений (ЧП). Консалтинг и НИОКР по изделиям для лабораторий, ЧП и медицины
Представительство фирмы GEA в Москве	111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 9, стр. 1. Т. (495) 956-66-74, ф. 956-15-72. klm.info@gea.com, www.geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
ООО «Диамед»	123182, г. Москва, ул. Живописная, 46. Т./ф. (499) 270-03-80, 190-95-05. diamed-kits@mail.ru, www.diamed-kits.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
ООО «Инвар-проект»	127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4. Т/ф. (499) 156-28-98, (495) 777-72-31. admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Монтаж под ключ
ООО «ИНТЕК»	660052, г. Красноярск, ул. Затонская, д. 46, стр. 8 Т. (391) 220-99-78, (391) 220-99-79, (391) 220-99-81, (391) 220-99-82, ф. (391) 220-99-63 intec@intec-k.ru, www.intec-k.ru	Проектирование и монтаж систем вентиляции и кондиционирования, пуско-наладочные работы
ФКП Курская биофабрика «БИОК»	305004, г. Курск, ул. С. Разина, 5. Т. (4712) 22-43-84, ф. 56-11-96. ogt-biok@mail.ru, www.biok.ru	Производство лекарственных средств
ФГУП «НПО им. С.А. Лавочкина»	141400, Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, д. 24. Т. (495) 573-56-75, ф. (495) 573-35-95. www.laspase.ru	Разработка непилотируемых средств для исследований космического пространства
ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111250, г. Москва, Красноказарменная ул., 17В, стр. 3. Т. (495) 66-00-77-1 (многоканальный), ф. (495) 66-00-77-2. info@mediana-filter.ru, www.mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
ООО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313, Челябинская область, г. Миасс, Тургожское шоссе, 2/16. Т/ф. (3513) 24-25-46, 29-86-85. laminar@laminar.ru, www.laminar.ru	Проектирование, производство, поставка, монтаж, валидация чистых помещений
ОАО «Мосэлектронпроект»	127299, г. Москва, ул. Космонавт Волкова, д. 12. Т. (495) 150-46-40, (495) 708-27-19, ф. (495) 150-52-97. info@mosep.ru, www.mosep.ru	Проектирование производств радиоэлектронной промышленности
«ИНПЦ «ПЕПТОГЕН»	123182, г. Москва, пл. ак. Курчатова, д. 2. Т. (499) 196-48-61. peptogen@rambler.ru	Производство фармацевтических препаратов
ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»	119102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А. Т. (812) 710-82-25, ф. (812) 764-62-84. info@polysan.ru, sales@polysan.ru, www.polysan.ru	Разработка и внедрение инновационных лекарственных средств
ЗАО «РОСТЕХНОПЛУС»	620137, г. Екатеринбург, ул. Чекистов, д. 7 Т. (343) 369-62-88, 369-63-22, 369-63-44, 369-64-55 rostp99@mail.ru, www.rostp.com	Проектирование, комплектация, монтаж, обслуживание систем вентиляции и кондиционирования
ООО «САМПО»	194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8. Т/ф. (812)550-41-41. info@sampoclear.ru, www.sampoclear.ru	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России	198320, г. Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52 Т. (812) 741-19-78, 741-46-92, ф. (812) 741-28-95. reception@spbniivs.ru, www.spbniivs.ru	Исследование и разработка вакцин
ЗАО «Техномедсервис»	105318, Москва, ул. Мироновская, д. 33. Т. 739-50-52, ф. 234-46-99. info@derinat.ru, www.derinat.ru	Производство лекарственных средств
ООО НПП «Технофильтр»	600016, Владимир, ул. Б.Нижегородская, 77, а/я 11 Т. 7 (4922) 47-47-41, ф. 7 (4922) 47-09-25 technofilter@mail.ru, www.technofilter.ru	Разработка и изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе
ЗАО «Фармпроект»	192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, а/я 135. Т. (812) 327-66-93. sales@farmproekt.ru, www.farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2. Т. (495) 730-81-19, ф. (495) 730-81-19 доб. 110. folter@folter.ru, www.folter.ru	Производство воздушных фильтров

Об информационном обслуживании в 2015 г.

Уважаемые коллеги!

Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) активно работает в области техники чистых помещений и Правил GMP с 1991 года.

Мы обучаем специалистов на семинарах в Москве и с выездом на предприятия, проводим научно-практические конференции, ведем издательскую деятельность (журнал «Технология чистоты», книги «Чистые помещения», «Основы GMP» и др.).

Одним из главных направлений нашей работы является стандартизация.

К настоящему времени АСИНКОМ подготовлено около 70 национальных стандартов по чистым помещениям, фильтрам очистки воздуха, GMP, больницам, стерилизации медицинской продукции, сжтому воздуху.

В 2015 г. утверждены три национальных стандарта, подготовленных нами:

- ГОСТ Р 56639–2015 «Технологическое проектирование промышленных предприятий. Общие требования» (Номер приказа об утверждении 1559-ст от 13.10.2015);
- ГОСТ Р 56640–2015 «Чистые помещения. Проектирование и монтаж. Общие требования» (Номер приказа об утверждении 1560-ст от 13.10.2015);
- ГОСТ Р 56638–2015 «Чистые помещения. Вентиляция и кондиционирование воздуха. Общие требования» (Номер приказа об утверждении 1558-ст от 13.10.2015).

Издается книга Федотова А. Е. «Чистые помещения», 2015.

Ранее изданы книги:

- А. Е. Федотова «Основы GMP», 576 с., 2012 г. и «Производство стерильных лекарственных средств», 400 с., 2012 г.
- А. Я. Найденова «Безопасность работ в микробиологических лабораториях. Защитная эффективность инженерных систем безопасности», 223 с., 2013;
- «Cleanroom Management in Pharmaceuticals and Healthcare», издательство «Euromed», Лондон, 2013 г., две главы в которой («Проектирование фармацевтических производств» и «Чистота воздуха в больницах») принадлежат президенту АСИНКОМ Федотову А. Е.

Работы АСИНКОМ получили международное признание. Нас приглашают выступать с докладами на международных конференциях, наши труды публикуются в зарубежных журналах, мы участвуем в работе международных технических комитетов и деятельности Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений (International Confederation of Contamination Control Societies – ICCCS).

Все это оказалось возможным благодаря Вашей поддержке.

В 2016 г. АСИНКОМ намечает сделать следующее:

- Подготовить к принятию комплекс стандартов в соответствии с Планом национальной стандартизации на 2016 г., в т. ч.:
 - ГОСТ Р ИСО 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ним контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц» (пересмотр ГОСТ ИСО 14644-1–2002, прямое введение ИСО 14644-1:2015);

- ГОСТ Р ИСО 14644-2 «Чистые помещения и связанные с ним контролируемые среды. Часть 2. «Текущий контроль для подтверждения постоянного соответствия чистоты воздуха по концентрации частиц»» (пересмотр ГОСТ Р ИСО 14644-2–2001, прямое введение ИСО 14644-2:2015);
- Провести XXVI-ю конференцию АСИНКОМ;
- Издавать журнал «Технология чистоты» (четыре номера);
- Провести не менее четырех семинаров в Москве и на предприятиях;
- Принимать участие в работе Международного комитета ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» и его рабочих группах и ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты»;
- Продолжить работу в Международной конфедерации обществ по контролю загрязнений – ICCCS;
- Выступить с докладами на конференциях за рубежом.

Эта работа выполняется без помощи государства, за счет собственной деятельности и поддержки предприятий, находящихся на информационном обслуживании АСИНКОМ.

Прошу Вас рассмотреть возможность оплаты информационного обслуживания Вашего предприятия в 2016 году (15000 руб.), которое включает в себя обеспечение следующей технической литературой:

- ГОСТ Р 56639–2015 «Технологическое проектирование промышленных предприятий. Общие требования»;
- ГОСТ Р 56640–2015 «Чистые помещения. Проектирование и монтаж. Общие требования»;
- ГОСТ Р 56638–2015 «Чистые помещения. Вентиляция и кондиционирование воздуха. Общие требования»;
- проект ГОСТ Р ИСО 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ним контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц»;
- проект ГОСТ Р ИСО 14644-2 «Чистые помещения и связанные с ним контролируемые среды. Часть 2. «Текущий контроль для подтверждения постоянного соответствия чистоты воздуха по концентрации частиц»»;
- другие проекты стандартов плану национальной стандартизации 2016 (ТК 184, АСИНКОМ)
- книга А. Е. Федотова «Чистые помещения», 2015 г.;
- журнал «Технология чистоты», 4 номера.

Предприятиям, находящимся на информационном обслуживании, предоставляются скидки на участие в семинарах и конференциях АСИНКОМ и размещение рекламы в журнале «Технология чистоты».

По Вашей заявке мы предоставляем счет (договор) для оплаты.

Перечень предприятий, находящихся у нас на информационном обслуживании, мы публикуем в журналах «Технология чистоты» и на сайте АСИНКОМ www.asincom.info

С уважением,
Президент АСИНКОМ



А. Е. Федотов

НОВОЕ В ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ И ПОДГОТОВКЕ ВОДЫ!

Книга А. Е. Федотова

«Чистые помещения»

(выходит в конце декабря 2015 – январе 2016 гг.)

Введение

Глава 1 Что такое чистые помещения

Основные понятия – Классификация чистых помещений – Источники загрязнений – Поведение частиц в воздухе – Частицы и микроорганизмы – История чистых помещений

Глава 2 Применение чистых помещений

Области применения – Микроэлектроника – Космическая промышленность – Машиностроение и приборостроение – Производство лекарственных средств – Производство медицинских изделий – Больницы – Производство продуктов питания

Глава 3 Методы обеспечения чистоты

Основные принципы – Разделение зон с различными классами чистоты – Потоки воздуха – Расход воздуха – Перепад давления – Планировочные решения и вспомогательные средства – Конструктивные решения – Локальные чистые зоны – Автономные устройства очистки воздуха – Статическое электричество – Общая чистота и культура производства

Глава 4 Фильтры очистки воздуха

Немного истории – Классификация фильтров – Механизмы фильтрации – Испытания фильтров общего назначения – Испытания HEPA, HEPA и ULPA фильтров – Контрольные аэрозоли – Маркировка HEPA, HEPA и ULPA фильтров – Тefлоновые фильтры – Специальные фильтры – Дальнейший прогресс

Глава 5 Проектирование производств с чистыми помещениями

Технология как основа всего – Проект как ключевой этап в подготовке производства – Стадии разработки и состав проекта – Особенности проектирования чистых помещений – Задание на проектирование – Планировочные решения – Параметры окружающей среды в чистых помещениях – Типичные ошибки при проектировании – Экспертиза и аттестация проекта – Качество проекта

Глава 6 Системы вентиляции и кондиционирования

Назначение систем вентиляции и кондиционирования – Структура систем вентиляции и кондиционирования – Принципиальная схема вентиляции и кондиционирования и баланс воздухообмена – Определение расходов наружного и приточного воздуха – Тепловой комфорт – Требования к фильтрам – Другие условия

Глава 7 Расход воздуха и кратность воздухообмена

Расход воздуха для обеспечения чистоты – Неаналитический подход (рекомендации и стандарты) – Расчетные методы – Выделение частиц в чистом помещении – Гибкий подход к оценке кратности воздухообмена – Время восстановления

Глава 8 Конструкции и материалы

Общие требования – Стены – Потолки – Двери и ворота – Полы – Типичные ошибки

Глава 9 Монтаж чистых помещений

Особенности монтажа чистых помещений – Монтажная документация – Технология монтажа – Укладка пола – Протокол чистоты – График работ

Глава 10 Испытания и контроль параметров

Этапы испытаний и контроль параметров – Ответственность сторон при создании чистого помещения – Состав работ по испытаниям на различных этапах – Программа испытаний чистых поме-

щений – Кто проводит испытания – Документация по результатам испытаний – Паспорт чистого помещения – Контроль параметров в эксплуатации

Глава 11 Методы испытаний и контроля параметров

Контролируемые параметры – Концентрация частиц в воздухе – Параметры однонаправленного потока воздуха – Расход воздуха при неоднаправленном потоке – Перепад давления – Целостность фильтров – Температура – Влажность – Время восстановления – Контроль проникания загрязнений внутрь чистого помещения извне – Счетчики частиц в воздухе

Глава 12 Экономия энергии в чистых помещениях

Проблема экономии энергоресурсов – Методы энергосбережения – Расход воздуха и кратность воздухообмена – Время восстановления – Одежда и расход энергии на поддержание чистоты – Новый подход к оценке кратности воздухообмена: «проект — испытания — эксплуатация»

Глава 13 Изоляторы

Открытые и закрытые системы – Конструкция изолятора – Асептическое производство – Стерилизация изолятора – Системы RABS – Контроль стерильности – Больницы – Содержание SPF-животных – Типичные ошибки

Глава 14 Биозагрязнения

Биозагрязнения в воздухе – Источники микроорганизмов в воздухе – Традиционные методы оценки микроорганизмов – Новый метод: флуоресценция микроорганизмов – Дезинфицирующие средства – Фармакопея Соединенных Штатов и требования FDA – Типичные недостатки при контроле микробиологической чистоты

Глава 15 Эксплуатация чистых помещений

Общие положения – Требования к персоналу – Обучение персонала – Одежда для чистых помещений – Уборка чистых помещений – Эксплуатация оборудования – Техника безопасности

Глава 16 Чистота воздуха в больницах

Больница — опасное место – Защита от внутрибольничных инфекций: факты истории – Источники микробного загрязнения в больницах – Меры защиты – GMP и больницы – Стандарт на чистоту воздуха в больницах

Глава 17 Чистые помещения в микроэлектронике

Глава 18 Чистота поверхностей

Глава 19 Стандарты

Приложение 1 Новый стандарт ISO 14644-1:2015

Приложение 2 Методика определения класса чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1-2002

Приложение 3 Альтернативные методы определения класса чистоты

Приложение 4 Противоречия в стандартах ИСО 14644-1

Приложение 5 Таблицы индексов комфортности PMV

Приложение 6 Соответствие единиц измерения в метрической (СИ) и английской системах.

Кратные и дольные единицы

Приложение 7 Дроздова А. В., Царьков С. Е., Васильев В. И., Сафонова Д. А., Ломая Т. Л., Системы подготовки воды и пара

Цена книги 2800 руб. без рассылки, без НДС (АСИНКОМ работает по УСНО). По запросу книга высылается экспресс-почтой. Стоимость рассылки определяется индивидуально для каждого заказа.

При заказе шести и более книг скидка 20 %.

Счет высылается по заявке. В заявке нужно указать наименование книги, количество, реквизиты организации (наименование, адрес, расчетный счет и пр.) и лицо для контактов.

Заявки просим направлять по адресу mail@asincom.info.

ISO 14644-1:2015 – ШАГ ВПЕРЕД ИЛИ ДВА ШАГА НАЗАД?

*А. Е. ФЕДОТОВ,
президент АСИНКОМ,
генеральный директор ООО «Инвар-проект»,
доктор техн. наук*

В конце 2015 г. международным техническим комитетом ИСО/ТК 209 утверждена пересмотренная версия стандарта ИСО 14644-1 под наименованием ISO 14644-1:2015 «Clean rooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration» – «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц».

Эта версия является пересмотром действующего стандарта ИСО, утвержденного в СНГ как ГОСТ ИСО 14644-1-2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха».

Данный стандарт является ключевым во всем комплексе стандартов по чистым помещениям. Он определяет классы чистоты и методы проверки соответствия им. Стандарт используется всеми: заказчиками, разработчиками чистых помещений, строителями, испытательными лабораториями, производителями и поставщиками материалов, служит отправной точкой при эксплуатации чистых помещений.

Поэтому мы, входя в состав ИСО/ТК 209, принимали активное участие в его пересмотре и несколько лет потратили на доказательство нелепостей и ошибок, которые предлагались специалистами некоторых стран.

Многое удалось сделать.

Предотвращена попытка отнесения к чистым помещениям любых токсичных и патогенных производств, не имеющих никакого отношения к технологии

чистоты (это было практически утверждено ИСО). Если бы это было сделано, то мы получили бы жуткую нормативную путаницу в классификации и методах контроля, особенно опасную в регулируемых государством отраслях.

Не допущено введение абсурдного выбора точек отбора проб с помощью генератора случайных чисел (какого – неизвестно) и метода рандомизации в целом.

Сделано многое другое, за собственный счет АСИНКОМ и представителя России в ИСО/ТК 209, при финансовой поддержке организаций, находящихся на информационном обслуживании в АСИНКОМ (стр. 2 журнала) и направляющих к нам специалистов на повышение квалификации.

Но удалось сделать не все. Изменен подход к выбору числа точек отбора проб под флагом упрощения процедуры испытаний. Но сделано это ценой грубой методической ошибки, когда для чистых помещений взята не применимая для них модель отбора проб продукции на складах. Это привело в одних случаях к снижению достоверности контроля, в других – к ненужному увеличению точек отбора проб и трудоемкости испытаний по сравнению с действующим методом, работающим десятилетия и признанным во всем мире.

Стандартизаторы стандартизаторами. У них свои мотивы действий (см. ниже). Но снижение достоверности контроля должно быть в поле зрения тех, кто отвечает за качество лекарственных средств и другой ответственной продукции. Разговор на эту тему не окончен.

Возникает вопрос: почему вообще это возможно, почему появляются ущербные стандарты, дезориентирующие практиков, вредные для качества и абсурдные не только в научном плане, но и исходя из здравого смысла? Причин несколько.

Идея пересмотра действующего стандарта ИСО 14644-1 была высказана на заседании ИСО/ТК 209 в Москве в 2005 г. В стандарте выявились неточности и были поняты возможности его упрощения без потери достоверности.

Этой идеей воспользовались те, кто решил распространить понятие чистых помещений на все помещения, где контролируется хотя бы что-то (например, концентрация азота или паров ртути в воздухе, наличие патогенных микроорганизмов и пр.).

Цель ясна: резко расширить себе рынок.

Чистые помещения – очень ограниченная область деятельности, и мириадам консультационно-«валидационных» фирм стало тесно, да и аппетит их растет.

Что делать? Решение до гениального просто – расширить область, относимую к чистым помещениям, в сотни раз, введя соответствующие стандарты. То, что это внесет путаницу и вмешательство в сферы, уже контролируемые другими (санитарный и другой контроль), никого не интересует. Предприятия заплатят за все. Идея аморальная, но реальная. На менеджментах, валидациях и анализе рисков кормятся очень многие, мировые объемы «услуг» составляют миллиарды (миллиарды – это не описка) долларов.

Чем дельцы от чистых помещений хуже?

Это не все. Абсурдный метод рандомизации был опубликован в нескольких известных журналах, и его авторы даже получили престижную премию одного из ведущих обществ. Надо было спасти лицо. Сделать это можно было двумя путями:

– честно, публично признать ошибку и выделить в своих разработках рациональное зерно, если оно есть;

– протащить через ИСО/ТК 209 свои идеи, утвердив их как стандарт ИСО.

Был выбран второй путь.

Автор не раз указывал в своих публикациях на то, что в технических комитетах и рабочих группах ИСО много непрофессионалов, а специалисты насчитываются единицами. В этих условиях голосование дает какой угодно результат.

ИСО была создана в 1947 г. в благородной цели – дать мировому сообществу передовую

унифицированную нормативную базу.

Так хотели, а получилось то, что получилось.

Вероятно, еще никто не осознал, что ИСО была создана по образу политической организации, где голосование является естественным путем принятия решений.

В технике это неприемлемо. Голосовать на тему «сколько будет дважды два» бессмысленно. Нужно не голосовать, а знать предмет.

В технические комитеты и рабочие группы входят представители, которых направляют страны-члены этих комитетов и рабочих групп. Предполагается, что они компетентны. Практика показала, что это так далеко не всегда. На решение национальных органов направить кого-либо повлиять нельзя, и суждения на этот счет считаются нарушением этики. А трата

времени и средств на убеждение неспециалистов, тем более с далекой от постижения истины мотивацией, этично?

Положение усугубляется тем, что специалисты становятся все большим дефицитом. Если раньше компании считали престижным и полезным направлять ведущих специалистов в международные органы для разработки стандартов, то в последние 10–15 лет положение резко изменилось. Специалисты по горло заняты делом, им не до общественной работы по стандартизации.

Подробно проблема стандартизации рассмотрена в книге автора «Чистые помещения» 2015 г., два приложения из которой публикуются ниже. Все, что там приводится, дано из первых рук. Ни одного слова и ни одной мысли не взято с чужих слов, свидетелем и участником всего является автор.

**МЕДИАНА
ФИЛЬТР**

Вода — наша специальность!

ЧИСТЫЕ СРЕДЫ на фармацевтическом производстве

- Чистый пар
- Вода очищенная
- Вода для инъекций
- Обвязка реакторов
- Технологические газы
- Материальные трубопроводы
- Системы фильтрации растворов

Материалы и технологии:

- AISI316L
- AISI304L
- PVDF
- PP-N
- Орбитальная и бесшовная сварка

НПК «Медиана-Фильтр»
Ул. Ткацкая, д. 1
105318, Москва, Россия

Тел.: +7 (495) 66-00-77-1 (многоканальный)
Факс: +7 (495) 66-00-77-2

Почта: info@mediana.ru
Сайт: www.mediana-filter.ru



GMP

ИЗ КНИГИ А. Е. ФЕДОТОВА «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ»:

Приложение 1
Новый стандарт ISO 14644-1:2015

П.1.1 Принципиальное отличие от прежней версии

Стандарт ИСО 14644-1 (ГОСТ ИСО 14644-1) является основным в комплексе стандартов по чистым помещениям, поскольку задает классы чистоты и метод проверки соответствия чистого помещения заданному классу.

Первая версия этого стандарта была принята ИСО в 1999 г. (ИСО 14644-1:1999) и затем введена в России и СНГ в качестве ГОСТ ИСО 14644-1-2002 [1].

Вторая версия принята ИСО в 2015 г. – стандарт ISO 14644-1:2015, после длительной переработки и дискуссий в течение 10 лет.

В первой версии при оценке класса чистоты и числе точек отбора проб воздуха от 2 до 9 (включительно) предусмотрено вычисление 95 %-ного верхнего доверительного предела (ВДП). Это трудоемкая процедура, требующая определенных навыков. От нее можно отказаться, для чего предложены несколько методов (глава 11, приложение 3).

Стремление уйти от вычислений 95 %-ного ВДП существовало давно. Были предложены различные методы проверки соответствия классу чистоты без расчета этого предела за счет введения избыточности в порядок отбора проб или ужесточения предельно допустимых концентраций. За все надо платить. Необоснованно упрощать метод, пренебрегая фактором неопределенности при малых выборках нельзя, – будет потерян смысл.

Новый стандарт резко упрощает процедуру оценки соответствия классу чистоты. Это достигается за счет отказа от вычисления 95 %-ного ВДП, ограничиваясь единичными (или средними) значениями концентраций частиц в точках отбора проб. Какой ценой это достигнуто, не «выплеснули ли вместе с водой и ребенка», и корректно ли это сделано вообще? Подробно этот вопрос рассмотрен в п. П.1.4.

Новый стандарт содержит и другие существенные отличия

от ИСО 14644-1:1999 (ГОСТ Р ИСО 14644-1-2002), которые окажут влияние на сложившуюся практику, особенно в производстве стерильных лекарственных средств. Эти отличия и степень их обоснованности, а также сводный обзор достоинств и недостатков стандарта приведены ниже и в приложении 4.

Рассмотрим сначала изменения в таблице классификации чистых помещений и методе проверки соответствия классу чистоты.

П.1.2 Изменения в классификации

В таблице 1 приведена классификация чистоты воздуха по концентрации частиц в воздухе (таблица 1 ISO 14644-1:2015), см. также главу 1.

Номер таблицы и текст ссылок в ней даны по английскому оригиналу ISO 14644-1:2015.

N – классификационное число.

По сравнению с прежним стандартом из таблицы исклю-

Таблица 1 Классификация чистых помещений по ISO 14644-1:2015

Класс N ИСО	Предельно допустимые концентрации частиц, частиц/м ³ , с размерами, равными или большими следующих значений, мкм ^a					
	0,1	0,2	0,3	0,5	1,0	5,0
1 ИСО	10 ^b	d	d	d	d	e
2 ИСО	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3 ИСО	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4 ИСО	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5 ИСО	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6 ИСО	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7 ИСО	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8 ИСО	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9 ИСО ^g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

^a Все концентрации в таблице являются кумулятивными, например, для класса 5 ИСО число 10 200 частиц/м³ для порогового размера 0,3 мкм включает все частицы, размеры которых равны или превышают это значение.

^b При этих концентрациях объем пробы, необходимый для классификации, становится слишком большим и может применяться последовательный отбор проб (приложение D).

^c В этой части таблицы пределы концентраций частиц не устанавливаются в виду их очень высоких значений.

^d Классификация не предусматривается из-за ограничений, связанных с отбором проб и статистическим анализом при малых концентрациях частиц.

^e Классификация не предусматривается из-за ограничений на время отбора проб как при низких концентрациях частиц, так и при размерах частиц более 1 мкм из-за возможной потери частиц в системе отбора проб.

^f Для этих размеров частиц при классе 5 ИСО может использоваться дескриптор макрочастиц (M-дескриптор) совместно по крайней мере с одним из других размеров частиц (см. п. С.7).

^g Этот класс может быть задан только для эксплуатируемого состояния.

чены предельно допустимые концентрации частиц для классов:

- 1 ИСО – размеры $\geq 0,2$ мкм;
- 2 ИСО – размеры $\geq 0,5$ мкм;
- 3 ИСО – размеры $\geq 1,0$ мкм;
- 5 ИСО – размеры $\geq 5,0$ мкм.

Эти изменения объясняются тем, что достоверность статистической оценки при небольшом числе событий в выборке (в данном случае частиц) мала, и задание пределов не имеет большого смысла. Обычно нижней границей для достоверности статистики считаются 20–30 событий.

Для классов 1 ИСО – 3 ИСО эти изменения влияют на практику мало, а для класса 5 ИСО они существенны.

Согласно правилам GMP ЕС и ГОСТ Р 52249–2009 [7] в производстве стерильных лекарственных средств требуется подтверждать соответствие требованиям для частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм. Требования к частицам с размерами $\geq 5,0$ мкм являются отдельной темой и рассмотрены в приложении 4.

Исключение величины «29 частиц» для класса 5 ИСО, размеры $\geq 5,0$ мкм, привело к повышению роли М-дескриптора, совершенно ненужного для дела (п. П.1.5).

Еще одно изменение относится к классу 9 ИСО. В связи с резкой критикой со стороны автора книги в новую версию внесена поправка: класс специфицируется только для эксплуатируемого состояния. Принято половинчатое решение, поскольку обычные помещения и атмосферный воздух имеют класс 9 ИСО, никогда не относимые к чистым помещениям (приложение 4).

П.1.3 Проверка соответствия по ISO 14644-1:2015

Число точек отбора проб

Число точек отбора проб по ИСО 1644-1:1999 (ГОСТ ИСО 14644-1–2002) определяется как корень квадратный из площади

чистого помещения А, м², с округлением в большую сторону: .

Согласно ISO 14644-1:2015 это число определяется иначе, по таблице А.1 (номер таблицы и номер формулы А.1 соответствуют ISO 14644-1:2015).

Расположение точек отбора проб

Порядок определения мест расположения точек отбор проб:

а) находится минимальное число точек по таблице А.1;

Таблица А.1 Число точек отбора проб в зависимости от площади чистого помещения

Площадь А чистого помещения, меньшая или равна, м ²	Минимальное число точек отбора проб (N _L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
>1 000	См. формулу А.1

Примечания:

1. Если площадь помещения попадает между двумя значениями в таблице, то выбирается большее из двух значений.

2. Для однонаправленного потока площадь может рассматриваться как поперечное сечение потока воздуха перпендикулярно направлению движения потока. Во всех других случаях площадь может рассматриваться как площадь горизонтальной плоскости чистого помещения или чистой зоны.

б) вся площадь чистого помещения или чистой зоны делится на число секций равной площади;

с) в каждой секции выбирается точка отбора пробы, которая считается представительной для всей секции;

д) пробоотборник счетчика частиц располагается в точке отбора проб на высоте рабочего места или в другой заданной точке.

Могут быть заданы дополнительные точки, признанные критическими.

При одной точке допускается отбирать одну пробу вместо трех по ИСО 14644-1:1999.

Точки отбора проб для больших чистых помещений

При площади чистого помещения более 1 000 м² минимальное число точек отбора проб определяется по формуле:

$$N_L = 27 \times \left(\frac{A}{1000} \right), \quad (A.1)$$

где

N_L – минимальное число точек отбора проб, округленное до ближайшего целого числа;

А – площадь чистого помещения, м².

Порядок отбора проб

Объем пробы и время отбора пробы определяются аналогично ГОСТ ИСО 14644-1–2002 (приложение 2).

Оценка соответствия классу чистоты

В каждой точке отбора проб может быть отобрана одна или несколько проб. Чистое помещение соответствует заданному классу чистоты, если:

– концентрация частиц в каждой точке не превышает предельных значений для данного класса чистоты (при отборе в каждой точке одной пробы);

– средние концентрации частиц в каждой точке не превышают предельных значений для данного класса чистоты (при отборе в данных точках двух и более проб);

По сравнению с ИСО 14644-1:1999 метод оценки соответ-

ствия классу чистоты резко упрощен, убраны 95 %-ные ВДП, и во внимание принимаются только концентрации частиц (средние концентрации).

Рассмотрим, насколько правильно это сделано.

П.1.4 Анализ метода оценки класса чистоты по ISO 14644-1:2015

Корректен ли метод по ISO 14644-1:2015?

Нет, не корректен. Метод основан на двух допущениях:

1. В качестве статистической модели взят процесс случайного отбора образцов (проб) из конечной выборки на основе гипергеометрического распределения без замены образцов.

2. Распределение частиц в зоне точки отбора проб принимается равномерным.

Оба допущения очень грубы и не соответствуют реальности. Введение к стандарту ISO 14644-1:2015 говорит, что нормальное распределение частиц, принятое в ISO 14644-1:1999, было применено неправильно, однако никаких доводов в пользу того, что предложенный метод более адекватно отражает действительность, нет. Как будет показано ниже, в ряде случаев этот метод менее информативен и создает больший риск для продукции, чем метод по ISO 14644-1:1999 (особенно для асептического производства).

Гипергеометрическое распределение случайных величин широко используется для оценки качества серии продукции или материалов по ограниченному числу отбираемых для контроля образцов, причем отобранные образцы не заменяются новыми. Например, если из серии в 10 000 телевизоров отбираются для проверки 30 образцов, то решение, какие именно образцы отобрать, принимается на основе гипергеометрического распределения.

Склады с телевизорами (конвейеры, выпускающие конечное, счетное число единиц продукции) являются «черными ящиками». Никакой информации о вероятных местах нахождения продукции с дефектом нет. Допущение о том, что дефекты в серии продукции подчиняются гипергеометрическому распределению, делается произвольно, т. е. «наобум». Гипергеометрическое распределение используется только потому, что оно дает удобную математическую модель.

Это очень важно! Распределение принято таким не потому, что это подтверждено практикой. Оно просто навязано математиками, потому что это им удобно. Об этих трюках мало кто задумывается, а они очень распространены, если не доминируют в так называемой «науке». Примерами являются теории надежности и массового обслуживания с излюбленным экспоненциальным распределением, удобные для аналитических построений и очень далекие от реальности.

Но чистые помещения – не склады и не конвейеры!

Отличие является принципиальным!

Допущение о равномерности распределения частиц в ограниченной (местной) зоне также неверно. «Местная зона» означает зону, относящуюся к точке отбора проб. Для чистого помещения с площадью 232 м² число точек отбора проб по таблице А.1 составляет 22, а площадь «местной» зоны равна 10,5 м². Концентрация частиц в такой зоне никогда не будет равномерной (и в любой другой тоже).

Принимать равномерное распределение для отдельных зон чистого помещения – это все равно, что аппроксимировать Альпы кубиками разной высоты и на основании этой «модели» проектировать мосты и дороги.

Еще один штрих: в одной методике уживаются сразу два распределения (гипергеометрическое и равномерное) на одну и ту же тему, без каких бы то ни было оснований.

Эти фундаментальные ошибки приводят к серьезным последствиям.

Таблица П.1.1 показывает числа точек отбора проб по ISO 14644-1:1999 и ISO 14644-1:2015. Анализ их позволяет понять, что произошло. В таблице П.1.1 могут быть выделены четыре сектора в зависимости от площади чистого помещения А:

Сектор 1: площадь помещения находится в пределах $1 < A \leq 6 \text{ м}^2$

Для чистого помещения площадью $A = 2 \text{ м}^2$ по ISO 14644-1:1999 нужны две точки отбора проб: (округление до большего числа). Таблица А.1 из ISO 14644-1:2015 говорит, что при этой площади $A = 2 \text{ м}^2$ минимальное число точек отбора проб $N_L = 1$.

Во-первых, это вдвое меньше, чем по ISO 14644-1:1999, т. е. достоверность контроля снижается намного. Во-вторых, ISO 14644-1:2015, оперируя только средними концентрациями, дает еще одно резкое ослабление требований по сравнению с ISO 14644-1:1999, согласно которому для этого числа точек отбора проб следует вычислять 95 %-ный ВДП. Можно ВДП не вычислять, но тогда предел класса следует снизить раза в два (приложение 3), чтобы ограничиться только средними концентрациями.

Примерно то же самое происходит и для площадей 4 м² и 6 м², для которых по обоим стандартам числа точек отбора проб равны.

Таким образом для площадей $1 < A \leq 6 \text{ м}^2$ требования ISO 14644-1:2015 значительно слабее, чем по применяемому много лет ISO 14644-1:1999.

А как же забота о качестве, особенно в асептическом производстве?

ISO 14644-1:2015 грубо нарушил фундаментальное правило статистики: чем меньше информации имеется в распоряжении, тем менее достоверны выводы. Это ясно из здравого смысла.

Повторим еще раз: для того, чтобы отказаться от ВДП и избежать ослабления требований, нужно увеличить число точек отбора проб, а не уменьшать их или оставлять на том же уровне (при $2 \leq N_L \leq 9$). Другим выходом из положения является установление более

жестких пределов для концентрации частиц (приложение 3).

Сектор 2: площадь помещения находится в пределах $6 < A \leq 76 \text{ м}^2$

Наблюдается интересная картина:

– для площади $A = 8 \text{ м}^2$ ISO 14644-1:2015 предлагает 4 точки отбора проб, а ИСО 14644-1:1999 – 3 точки, т. е. увеличение числа точек отбора проб составляет 33 % (таблица П.1.1);

– для площади $A = 76 \text{ м}^2$ эти числа равны 15 и 9, т. е. число точек отбора проб увеличивается на 67 %.

Таблица П.1.1 Сравнение чисел точек отбора проб по двум стандартам

Площадь чистого помещения A (м ²), меньшая или равная	Минимальное число точек отбора проб N _L		Уменьшение (-) или увеличение (+) числа N _L в ИСО 14644-1:2015 по сравнению с ИСО 14644-1:1999	
	по ИСО 14644-1:1999,	по таблице А.1 ИСО 14644-1:20015	Число	%
2	2	1	-1	-100 %
4	2	2	0	0
6	3	3	0	0
8	3	4	+1	+33 %
10	4	5	+1	+25 %
24	5	6	+1	+20 %
28	6	7	+1	+17 %
32	6	8	+2	+33 %
36	6	9	+3	+50 %
52	8	10	+2	+25 %
56	8	11	+3	+38 %
64	8	12	+4	+50 %
68	9	13	+4	+44 %
72	9	14	+5	+56 %
76	9	15	+6	+67 %
104	11	16	+5	+45 %
108	11	17	+6	+55 %
116	11	18	+7	+64 %
148	13	19	+6	+46 %
156	13	20	+7	+54 %
192	14	21	+7	+50 %
232	16	22	+6	+38 %
276	17	23	+6	+35 %
352	19	24	+5	+26 %
436	21	25	+4	+19 %
636	26	26	0	0
1 000	32	27	-5	-16 %

Введем вспомогательный показатель – плотность точек отбора проб на плане помещения, выразив ее как площадь в м², приходящаяся на одну точку отбора проб: A/N_L .

Согласно сложившейся практике и здравому смыслу плотность точек отбора проб по мере увеличения площади помещения снижается. Это и предусмотрено правилом квадратного корня, применяющимся не только в ИСО 14644-1:1999, но широко распространенным в других областях применения.

ISO 14644-1:2015 работает в противоположном направлении.

Например:

– при площади чистого помещения 10 м² число точек отбора проб по ИСО 14644-1:1999 равно 4, а по ISO 14644-1:2015 равно 5;

– при площади 76 м² число точек отбора проб по ИСО 14644-1:1999 равно 9, а по ISO 14644-1:2015 равно 15.

По ИСО 14644-1:1999 плотность точек отбора проб составляет:

– для 10 м²: $10/4 = 2,5 \text{ м}^2$ на одну точку;

– для 74 м²: $70/9 = 7,8 \text{ м}^2$, т. е. снижение плотности составляет $7,8/2,5 = 3,1$ раза.

По ISO 14644-1:2015 плотность точек отбора проб составляет:

– для 10 м²: $10/5 = 2,0 \text{ м}^2$ на одну точку;

– для 74 м²: $70/15 = 4,7 \text{ м}^2$, т. е. снижение плотности составляет $4,7/2,0 = 2,4$ раза.

Это означает неоправданно более высокий рост трудозатрат на испытания по ISO 14644-1:2015 по сравнению с предшествующим стандартом по мере увеличения площади чистых помещений.

Все это может вызвать трудности для зон А и В по GMP ЕС, когда объем пробы в каждой точке должен быть не менее 1 м³ воздуха.

Похоже, об этом никто не задумался и не спросил мнение производителей лекарственных средств.

При переходе на ISO 14644-1:2015 число точек отбора проб по мере их увеличения растет в увеличивающейся пропорции. Это снова противоречит основам статистики и здравому смыслу.

Сектор 3: площадь помещения находится в пределах $76 < A \leq 625 \text{ м}^2$

ИСО 14644-1:1999 не учитывает фактор случайности и не требует вычисления ВДП для площадей $A > 81 \text{ м}^2$ ($N_L \geq 10$), и можно ограничиться только средними концентрациями частиц (таблицы 1.1, П.1.1).

Это правило принято многолетней мировой практикой и нет никаких свидетельств в пользу того, что при $N_L \geq 10$ нужно учитывать фактор случайности или увеличивать число точек отбора проб по сравнению с правилом $N_L = \sqrt{A}$.

ISO 14644-1:2015 эту практику меняет, причем в сторону ужесточения требований и увеличения затрат времени на испытания чистых помещений и для этого случая.

Различие между числами точек отбора проб (в %) по ИСО 14644-1:1999 и ISO 14644-1:2015 должно было бы снижаться по мере роста числа точек, т. е. по мере роста количества информации. Для $N_L \geq 10$ увеличение числа точек отбора проб по сравнению с ИСО 14644-1:1999 не оправдано никак.

Для чего пересматривать стандарт, если новая версия не научна, снижает достоверность для малого числа точек отбора проб, а для большого ($N_L \geq 10$) требует необъяснимого увеличения затрат?

Сектор 4: площадь чистого помещения $A > 625 \text{ м}^2$

Начиная с площади $A = 625 \text{ м}^2$, превышение числа точек отбора проб по новому стандарту прекращается, затем это число становится меньше, чем в прежней версии.

Например, для площади $A = 636 \text{ м}^2$ оба стандарта дают одно и то же число точек отбора проб. При увеличении площади до $1\,000 \text{ м}^2$ число точек отбора проб увеличивается на 6 по ИСО 14644-1:1999 и на 1 по ISO 14644-1:2015.

Такое снижение требований к числу точек отбора проб не поддается объяснению нормальной логикой и не может быть принято.

П.1.5 Другие изменения

В таблице П.1.2 показаны основные отличия ISO 14644-1:2015 от ИСО 14644-1:1999 (ГОСТ ИСО 14644-1–2002). Комментарий к таблице и содержание нового стандарта ISO 14644-1:2015 приведены ниже.

Комментарии к таблице П.1.2 Некоторое изменение наименования стандарта

Прежнее наименование: ИСО 14644-1:1999 (ГОСТ ИСО 14644-1–2002) «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха».

Новое наименование: ИСО 14644-1:2015 «Чистые помеще-

ния и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации аэрозольных частиц».

Добавлено «по концентрации аэрозольных частиц».

Это не безобидная добавка. Она является отголоском многолетней борьбы вокруг смысла самого термина «чистое помещение».

Традиционно, с 1950-х годов, чистые помещения классифицировались по счетной концентрации частиц в воздухе. Все остальные атрибуты (химические или молекулярные загрязнения, микроорганизмы, чистота поверхностей и пр.) являются дополнительными параметрами, которые могут присутствовать как в чистых, так и в обычных помещениях. Методы оценки этих загрязнений существовали задолго до появления чистых по-

Таблица П.1.2 Сравнение двух вариантов стандарта ИСО 14644-1 (1999 и 2015 гг.)

№	Основные отличия	Вариант 2015 г. по сравнению с 1999 г.	
		Достоинства	Недостатки
1	Наименование стандарта: добавлено «по концентрации аэрозольных частиц»	Роли не играет. Является следствием неудавшихся попыток ввести классификация чистых помещений по химическим и биологическим загрязнениям	
2	Отменены вычисления 95 %-ного ВДП при числе точек отбора проб от 2 до 9 (включительно)	Резко упрощает определение класса чистоты при испытаниях	Приняты неприемлемые допущения (п. П.1.4)
3	Заменен расчет числа точек отбора проб (таблица вместо)	Нет	Те же, что в п. 2 данной таблицы
4	Из таблицы классификации исключены пределы с малыми числами частиц	Нет – для практики.	Путаница для частиц $\geq 5,0 \text{ мкм}$ в связи с М-дескриптором. Проявится в GMP
5	Частицы $< 0,1 \text{ мкм}$	Да	Нет
6	Частицы $\geq 5,0 \text{ мкм}$. Сохранен М-дескриптор, его роль сильно возросла	Нет	Ненужное усложнение (п. 4 данной таблицы, п. П.1.2)
7	Введено приложение Е с таблицей промежуточных классов чистоты с шагом 0,5 (класс 5,5 ИСО и пр.)	Нет	Сохранены ошибка ИСО 14644-1:1999 и нарушены основы метрологии и стандартизации
8	Класс 9 ИСО. Распространяется только на эксплуатируемое состояние	Уточнение	Сохранена принципиальная ошибка ИСО 14644-1:1999
9	Графическое представление классов чистоты (приложение А в ИСО 14644-1:1999) изъято	Стандарт стал чище, без иллюзий в данном вопросе	Нет
10	Метод последовательного отбора проб	Да Даны уточнения	Нет

мещений, хорошо отработаны, многие из них установлены обязательными нормами.

В 1990 г. на симпозиуме ICCCS в Цюрихе, Швейцария, была озвучена идеология всеобщего контроля загрязнений – «*Total contamination control*». Нового в этом не было ничего, поскольку контроль загрязнений развивался давно в соответствии с запросами практики. Особенность состояла в том, что группа лиц упорно добивалась разработки стандартов по всему этому спектру под эгидой «чистых помещений» с включением их в номенклатуру технического комитета ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».

Мотивы просты и обычны: личные интересы (мечта стать основоположниками нового «научного» направления) и/или коммерческая выгода от разработки стандартов, консультаций, валидаций и пр.

Такие затеи обычно разгадываются не сразу: все заняты делом и тратить время на анализ «инициатив» недосуг, специалистов со знанием практики и теории немного, сказывается привычка доверять «коллегам». Проходят годы, а то и десятилетия, прежде чем истина становится прозрачной.

Так и в данном случае. Идея «*всеобщего контроля загрязнений*» медленно, с дальних подступов, подбиралась к стандартизации. Появились стандарты по чистым помещениям с классами чистоты по молекулярным (химическим) загрязнениям и поверхностям.

В 2010 г. ИСО/ТК 209 объявил о новых аббревиатурах в обозначении классов чистоты (АСР и пр.). Эти обозначения вошли в проект стандарта ИСО 14644-1. Дело приняло опасный оборот.

Автором в течение нескольких лет велась аналитическая и разъяснительная работа. Предлагалось уяснить, будут ли относиться к чистым помещениям

помещения, контролируемые только по микробиологическим или химическим загрязнениям, без учета частиц?

Если да, то к чистым помещениям следует отнести палаты для инфекционных больных и токсичные производства, существовавшие за 100 лет до чистых технологий. Для них есть обязательные нормы, их контролируют государственные органы. Входит ли это в область деятельности ИСО/ТК 209? К чему приведет такое расширение термина «чистые помещения»?

Если нет, то разговоры обо всем этом нужно сдать в архив недоразумений.

Так и было решено ИСО/ТК 209.

М-дескриптор

Этот термин усложняет обозначение и вносит путаницу.

Несмотря на протесты делегата России, дескриптор сохранен.

Более того, его значимость возросла в связи с исключением из таблицы классификации для класса 5 ИСО предельной концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм.

М-дескриптор предназначен для описания концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм (макрочастиц) по схеме:

М (а; b); с,

где

а – предельно допустимая концентрация макрочастиц в воздухе, частиц/м³;

б – эквивалентный диаметр (диаметры) для данного метода счета частиц, мкм;

с – используемый метод контроля.

Пример: М (29; $\geq 5,0$ мкм); LSAPS.

Это означает, что предельно допустимая концентрация аэрозольных частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм составляет 29 частиц/м³, используется лазерный счетчик частиц (LSAPC – Light Scattering Airborne Particle Counter – счетчик аэрозольных частиц, работающий

на принципе рассеяния света).

Все это можно выразить простыми словами, без М-дескриптора:

Предельно допустимая концентрация частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм в воздухе составляет 29 частиц/м³, используется лазерный счетчик частиц.

За М-дескриптором в ISO 14644-1:2015 следует ожидать изменений в приложении 1 к GMP ЕС и последующего бума семинаров и аудитов.

Графическое представление классов чистоты

В приложении 1 к ИСО 14644-1:1999 дано графическое представление классов чистоты в виде косых линий на логарифмической шкале координат (приложение 4 к книге, рис. П.4.1).

Каждая линия соответствует определенному классу чистоты. График кочевал из стандарта в стандарт, начиная с Fed. Std. 209, и из книги в книгу. Он украшал кабинеты руководителей. Никто не задумывался, зачем он нужен.

Эти линии являются графическим представлением формулы (А.1), якобы выражающей связь концентрации частиц в воздухе с классами чистоты и размерами частиц. Как показано в приложении 4, эта формула неверна и носит искусственный характер, а сам график создает иллюзию того, чего нет.

Автор на многих заседаниях и конференциях объяснял смысл, точнее, бессмыслицу и формулы, и графика. В результате график был исключен из ISO 14644-1:2015. Реквием по нему – хоть небольшой, но все же результат работы по очистке стандарта от псевдонаучных построений.

Последовательный отбор проб

При высоких классах чистоты (4 ИСО и чище) может потребоваться очень большое время для отбора пробы воздуха, чтобы

она была статистически представительной, т. е. в пробе было не менее 20 частиц/м³ при условии, что концентрация частиц равна пределу класса.

Чтобы избежать больших затрат времени, еще в Fed. Std. 209 был включен особый метод — метод последовательного отбора проб, который перешел в ИСО 14644-1:1999 и далее в приложение D к ISO 14644-1:2015. Отличие варианта 2015 г. от предыдущего состоит в более ясном изложении.

В ISO 14644-1:2015 декларирован отказ от нормального распределения частиц. Комизм ситуации состоит в том, что метод последовательного отбора проб основан на нормальном распределении. Вероятно, никому в голову не пришло, как это согласуется с общим отказом в стандарте от нормального закона.

Не обошлось без курьеза: отказ от нормального распределения заявлен как преимущество стандарта 2015 г.

Другие отличия

Новый стандарт имеет и другие незначительные отличия (промежуточная или десятичная классификация, класс 9 ИСО и пр.), которые не меняют принципиальных противоречий в ИСО 14644-1:1999, рассмотренных в приложении 4.

Как пересматривался стандарт

Изначальным требованием к чистому помещению является его класс. Он включается в Задание на проектирование (разработку) и определяет основные технические решения и методы испытаний.

Действующая классификация чистых помещений (8 ИСО, 7 ИСО и т. д.) установлена ГОСТ ИСО 14644-1-2002 (ИСО 14644-1:1999).

На заседании ИСО/ТК 209 в Москве (сентябрь 2005 г.) перед рабочей группой 1 (WG1) была поставлена задача пересмотра этого стандарта в связи с истечением пятилетнего срока его действия и наличия ошибок.

К сожалению, работа не была организована как следует.

Специалисты по чистым помещениям разных стран ожидали, что рабочей группой будет проведен анализ недостатков действующего стандарта и потребностей в совершенствовании классификации.

Ничего этого за истекшие девять лет сделано не было!

Вместо работы по существу было потрачено несколько лет на дискуссии о методе рандомизации при определении точек отбора проб в чистом помещении. Это абсурдный метод, лишенный здравого смысла и непригодный для практического использования.

Абсурдность метода рандомизации видна из следующего.

Согласно действующему стандарту число точек отбора проб определяется как корень квадратный из площади помещения с округлением в большую сторону. Далее точки отбора проб распределяются равномерно по помещению на высоте рабочего места. Могут быть определены дополнительные точки с учетом особенностей помещения. Испытания (т. е. отбор проб в заданных точках) проводят **один раз**.

Метод рандомизации требует определять размещение точек отбора проб случайно, с помощью генератора случайных чисел. Для того чтобы получить статистически значимую картину нужно провести **не менее 20** испытаний! Если провести одно испытание, то метод сводится к детерминированному и понятие рандомизации теряет смысл.

Это означает, что объем испытаний при аттестации чистых помещений нужно увеличить в 20 раз, без видимой пользы для дела. Это опасная затея. В среде инспекторов могут найтись горячие головы, которые будут требовать от предприятий следовать этому подходу, ибо его авторами широко рекламировалась его научность.

Еще одна тонкость. Называется она «анализ тенденций изменения параметров». При эксплуатации следует периодически проверять

концентрацию частиц и оценивать, есть ли тенденция к ее увеличению. Этого все чаще требуют инспекции GMP разных стран.

Что нужно для анализа тенденций?

– Нужна повторяемость условий испытаний, т. е. отбор проб нужно выполнять в одних и тех же точках.

Что остается на «рандомизацию»? Только прозябание на полке в архиве недоразумений.

Казалось бы, это настолько очевидно, что не требует доказательств. Но это далеко не так.

Автор книги потратил год на объяснение этой азбуки.

С большими боями истина восторжествовала.

Что дальше?

Дальше был вынесен на обсуждение новый проект стандарта ИСО 14644-1 и новая парадигма, согласно которой одно и то же чистое помещение может иметь несколько (даже много!) классов чистоты: по частицам, по разным химикатам, поверхностям и пр.

Проект чуть было не вышел на финишную стадию и не стал международным стандартом. Никто и не подумал задать простой вопрос: а зачем это? Нужно было показать практические примеры новой классификации и объяснить ее преимущества.

Этого не сделал никто, кроме нас.

Нам опять пришлось писать, выступать, доказывать прописные истины, в том числе главную: прежде чем что-то принимать, нужно убедиться в обоснованности и полезности решения.

Не зная всей этой кухни из собственного опыта, можно наивно верить, что нормативные документы в международном сообществе разрабатывают специалисты или, по крайней мере, ответственные люди. Увы, это не так.

Что делать?

Ответ прост и он единственный: ничего не брать на веру, все проверять и самим участвовать в разработке норм. Такая возможность сейчас есть (в плане чистых помещений).

Приложение 4 Противоречия в стандарте ИСО 14644-1

П.4.1 Общие положения

Стандарт ISO 14644-1:1999 «Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness» был введен в России и странах СНГ в 2002 г. в качестве ГОСТ ИСО 14644-1–2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха».

Этот ГОСТ является идентичным переводом на русский язык стандарта ИСО и содержит все противоречия и неточности английского оригинала, которые выявились не сразу. Автором за последние годы был проведен анализ применения стандарта с учетом обширного статистического материала, полученного при испытаниях чистых помещений лабораторией ООО «Инвар-проект».

Пересмотренная версия — ISO 14644-1:2015, сохранила основные противоречия указанного выше стандарта. Анализ ее дан в приложении 1 к книге.

Автор выступает с публикациями и докладами по этой теме на конференциях, заседаниях ИСО/ТК 209 и его рабочей группы WG1 по классификации чистоты воздуха. Благодаря этому удалось избежать ряда нелепостей, особенно по рандомизации

определения точек отбора проб и множественной классификации чистых помещений по разным видам загрязнений (АСР, АСС и пр.), которые подвели под понятие чистых помещений любые среды вообще. Подробно эта тема обсуждалась в журнале «Технология чистоты» № 3/2012 [31], который помещен в открытом доступе на сайте АСИНКОМ, www.asincom.info.

Недоразумения ИСО 14644-1 перекочевали в приложение 1 к правилам GMP ЕС, версия 2008 г. (ГОСТ Р 52249–2009 и аналогичные документы).

Основными противоречиями в ИСО 14644-1 являются:

- соотношения между предельно допустимыми концентрациями частиц с разными размерами для одного и того же класса чистоты;
- промежуточные (децимальные классы);
- класс 9 ИСО.

Как упоминалось в п. 19.6 книги, специфика разработки стандартов ИСО состоит в том, что решения принимаются голосованием стран-членов технического комитета, которые не всегда представлены специалистами, разбирающимися в предмете. Поэтому процесс обсуждения очень длителен и труден. Если профессионалы

оказываются в меньшинстве, то появляется ущербный стандарт. Потом он переводится на другие языки и вступает в действие в глобальном масштабе. О сути уже не думает никто.

В дальнейшем для краткости будем использовать обозначение ИСО 14644-1, понимая, что это английский оригинал 1999 г., перевод которого введен у нас как ГОСТ ИСО 14644-1–2002.

П.4.2 Классы чистоты: таблица и формула

Основой при задании требований к чистым помещениям и критерием при испытаниях является таблица 1 стандарта ИСО 14644-1 (таблица П.4.1 данного приложения). К сожалению, ее смысл не раскрыт и сам стандарт содержит ряд противоречий, вводящих пользователей в заблуждение.

Смысл классификационной таблицы

Таблица устанавливает предельно допустимые концентрации частиц с определенными размерами в 1 м³ воздуха для разных классов чистоты. Каждому классу ИСО соответствует строка, в которой указаны предельные концентрации частиц с размерами – $\geq 0,1$; $\geq 0,2$; $\geq 0,3$; $\geq 0,5$; $\geq 1,0$ и $\geq 5,0$ мкм.

Таблица П.4.1 Предельно допустимое число частиц в 1 м³ воздуха по классификации чистых помещений и чистых зон по ГОСТ ИСО 14644-1

Класс чистоты	Размеры частиц, мкм					
	$\geq 0,1$	$\geq 0,2$	$\geq 0,3$	$\geq 0,5$	$\geq 1,0$	$\geq 5,0$
1 ИСО	10	2				
2 ИСО	100	24	10	4		
3 ИСО	1 000	237	102	35	8	
4 ИСО	10 000	2 370	1 020	352	83	
5 ИСО	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
6 ИСО	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7 ИСО				352 000	83 200	2 930
8 ИСО				3 520 000	832 000	29 300
9 ИСО				35 200 000	8 320 000	293 000

Глядя на таблицу, могут возникнуть вопросы:

– На каком принципе она построена?

– Почему взяты именно эти величины, а не другие?

– Если для частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм установлен предел 3 520 частиц/м³, то почему для частиц $\geq 0,3$ мкм он равен 10 200 частиц/м³, а для частиц $\geq 5,0$ мкм – ≥ 29 (класс 5 ИСО)?

Естественно предположить, что эти соотношения как-то отражают реальные распределения концентраций частиц в воздухе и опираются на статистические данные. Иначе какой в них смысл?

Это понятная реакция человека, не знакомого с историей создания таблицы и опирающегося на здравый смысл (если ему не объяснили иное). Доверчивость привела к конфузу при изменении приложения 1 к правилам GMP ЕС в 2008 г., когда решили провести гармонизацию правил со стандартом ИСО 14644-1.

В действительности все обстоит с точностью до наоборот.

Никакого отношения к реальности таблица не имеет.

История таблицы классификации

Таблица получена по формуле, содержащейся в стандарте ИСО 14644-1:

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0,1}{D}\right)^{2,08}, \quad (\text{П.4.1})$$

где
N – классификационное число (класс чистоты);

D – заданный пороговый размер частиц (ведется счет частиц с размерами, равными и большими этого размера).

Как получена эта формула и каков ее смысл? Внятного объяснения нет.

Сама формула выглядит внушительно: показатель степени для дроби равен 2,08 и дан с точностью до второго знака после запятой. Это внушает иллюзию: наверное, за такой точностью стоят солидные исследования. Формула существует десятилетия и кочует из стандарта в стандарт. Ее «научность» сомнительная, казалось бы, не вызывает. Многие думают, что формула отражает реальное распределение частиц в воздухе.

В действительности все не так! Как она появилась?

На заре техники чистых помещений, в начале 1960-х годов классификация чистых помещений была дана только в одном стандарте – федеральном стандарте США Fed. Std. 209, который установил классы чистоты 1; 10; 100; 1000; 10 000 и 100 000. Класс обозначал предельно допустимое число частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм в 1 фут³ воздуха (таблица П.4.2).

Это предельно простая и наглядная классификация, но она относилась только к частицам с размерами $\geq 0,5$ мкм в 1 фут³ воздуха, что в то время было достаточно. Этого достаточно и сейчас, в большинстве случаев.

Тем не менее, появилось стойкое желание задавать предельные концентрации и по другим размерам частиц.

Как это было сделано?

Никто и не собирался провести экспериментальные исследования и на материале для разных чистых помещений понять, что же делается в воздухе и попытаться на этой основе задать нормативные требования.

Поступили проще.

Ряд чисел 1; 10; 100 и т. д. представили в аналитической форме.

Получилась формула (П.4.1). Никакого другого смысла, кроме формального представления этого ряда чисел, она не несет.

Каждый может проверить это с помощью калькулятора.

Формула (П.4.1) получена для предельных концентраций частиц **одних и тех же размеров** в чистых помещениях **разных классов** (вертикаль, столбец таблицы П.4.1).

Далее эту абстрактную формулу применили для расчета предельных концентраций частиц **разных размеров** для од-

Таблица П.4.2 Классы чистоты по федеральному стандарту США 209 (Fed. Std. 209)

Класс чистоты по Fed. Std. 209	1	10	100	1 000	10 000	100 000
Число частиц $\geq 0,5$ мкм в 1 фут ³	1	10	100	1 000	10 000	100 000
Число частиц $\geq 0,5$ мкм в 1 м ³ (пересчет)	35	352	3 520	35 200	352 000	3 520 000

Таблица П.4.3 Предельно допустимые концентрации частиц в 1 фут³ воздуха размерами равными и большими указанных в таблице по Fed. Std. 209D

Класс	Пороговые размеры частиц, мкм				
	0,1	0,2	0,3	0,5	5,0
1 (3 ИСО)	35	7,5	3	1	
10 (4 ИСО)	350	75	30	10	
100 (5 ИСО)		750	300	100	
1 000 (6 ИСО)				1 000	7
10 000 (7 ИСО)				10 000	70
100 000 (8 ИСО)				100 000	700

ного и того же класса по строке таблицы.

Это все равно, что высоту здания использовать в качестве размеров в плане (горизонтальной плоскости) или рассчитывать прочность конструкций по закону Архимеда.

Сначала, в федеральном стандарте Fed. Std. 209D это было не так заметно, поскольку дело коснулось малого числа случаев (таблица П.4.3).

В дальнейшем регламентирование значительно расширилось, и получилась таблица ИСО 14644-1 (таблица П.4.1). Для наглядности к ней добавили график с логарифмической шкалой, который усилил иллюзию «научности» и еще более усугубил дело, кочуя из стандарта в стандарт и из книги в книгу (рис. П.4.1). Рационального смысла он лишен.

Возможно, таблица П.4.1 не так плоха, если ее использовать только для одного порогового размера частиц для конкретной области применения и есть понимание, о чем идет речь. В конце концов, происхождение чисел не так важно. Главное, чтобы все договорились о едином критерии.

Но если задавать два пороговых размера частиц, картина меняется в корне. Одно и то же помещение может иметь разные классы чистоты для разных размеров частиц, причем на два порядка.

Это полная бессмысленность. Но задать бессмысленность мож-

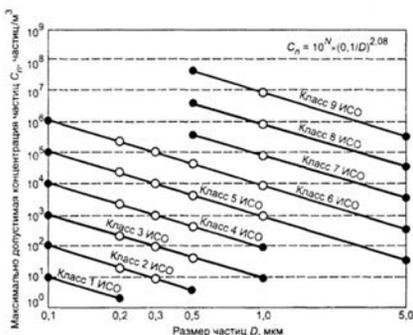


Рис. П.4.1. Графическое представление классов чистоты по ИСО 14644-1

но. А как ее реализовать на практике? Как создать помещение, чтобы в реальности по частицам $\geq 0,5$ мкм был класс 6 ИСО, а по частицам $\geq 0,2$ мкм класс 3 ИСО? Никакого пояснения в стандартах нет.

Сделать это нереально. Это все равно, что пытаться регулировать температуру в двух разных помещениях одним кондиционером, без дополнительных средств. Кондиционер может реагировать на показания только одного датчика. Это все равно, во главе армии поставить двух генералов с равными правами. Последствия очевидны.

Если все же попытаться для одного и того же помещения задать классы чистоты по разным размерам, то в одном случае будет, большой запас, а в другом чистота воздуха будет с трудом укладываться в предельные значения.

Случай из практики

В такой ситуации проектировщик сталкивается с противоречивой задачей: коль скоро таблица абстрактна и не отражает реальное распределение частиц в воздухе даже приблизительно, то для каких размеров частиц рассчитывать кратность воздухообмена? Ответ может быть один: по наихудшему случаю.

А где этот наихудший случай, для каких размеров частиц?

– Никто не знает. Более или менее ясные данные есть для частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм и 5,0 мкм. А что с остальными? – Ничего, снова вспоминаем правило «указать пальцем» (глава 7), более известное в быту как «гадание на кофейной гуще».

Если так, зачем наводить тень на плетень, переносить кабинетные фантазии в практику? – Ответ один – незачем.

Нужно задавать класс чистоты только для одного порогового значения: $\geq 0,5$ мкм. Это справедливо почти для всех случаев. Если же по требованиям процесса аргументированно нужен другой размер, например, $\geq 5,0$ мкм, то работать нужно только с ним.

«Гармонизация» ИСО с GMP

Наивная вера людей в «науку» сильна и неистребима. Все думают, что таблица ИСО 14644-1 «научно обоснована». Это не первый случай в истории. Сначала пишется легенда, истина умалчивается, и массы воспринимают легенду как «научный факт».

Так думали и эксперты европейской комиссии по GMP, заменившие в 2008 г. предельно допустимое число частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм в 1 м³ воздухе на 20 и 29 (таблица П.4.4). Нами эта таблица приведена к стандарту ИСО с экстраполяцией для класса 3 ИСО (таблица П.4.5).

Абстрактные, полученные искусственно цифры таблицы П.4.1 из ИСО 14644-1 были взяты за основу в правилах GMP ЕС – документа, устанавливающего требования к производству лекарственных средств – жестко контролируемой отрасли со стороны государства.

Они не имеют ничего общего с реальностью, но стали обязательными для выполнения.

Изменения в GMP ЕС бессмысленны и вредны.

Бессмысленны, потому, выполнение требования к частицам $\geq 5,0$ мкм (не более 1 частицы в 1 м³ воздуха) давно достигнуто и представляет проблему только для плохих «чистых» помещений, которым не должно быть места. Вредны, потому что ухудшили условия обеспечения качества и узаконили более высокий риск для стерильности продукции.

Нужно ли вообще контролировать частицы $\geq 5,0$ мкм?

Руководство FDA по асептическому производству [55] устанавливает предел только для концентрации частиц $\geq 0,5$ мкм, а правила GMP ЕС к частицам $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм. Означает ли это, что качество стерильных лекарственных средств в США хуже, чем в Европе, где есть требования только к частицам $\geq 0,5$ мкм к $\geq 5,0$ мкм они отсутствуют?

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Таблица П.4.4 Классификация чистоты воздуха по GMP ЕС в разные периоды

Зона	Предельно допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	оснащенное состояние		эксплуатируемое состояние	
	≥ 0,5 мкм	≥ 5,0 мкм	≥ 0,5 мкм	≥ 5,0 мкм
2004–2008 гг.				
A	3 500	1	3 500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	не установлено	не установлено
после 2008 г.				
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не установлено	не установлено

Таблица П.4.5 Соответствие чистых зон по GMP ЕС и классов по ИСО 14664-1 в разные периоды

2004–2008 гг.				
Зона	Предельно допустимые концентрации для частиц с размерами			
	≥ 0,5 мкм	≥ 5,0 мкм	≥ 0,5 мкм	≥ 5,0 мкм
	оснащенное состояние		эксплуатируемое состояние	
A	5 ИСО	≈3 ИСО	5 ИСО	≈3 ИСО
B	5 ИСО	≈3 ИСО	7 ИСО	7 ИСО
C	7 ИСО	7 ИСО	8 ИСО	8 ИСО
D	8 ИСО	8 ИСО	-	-
после 2008 г.				
A	5 ИСО	4,8 ИСО	5 ИСО	4,8 ИСО
B	5 ИСО	5 ИСО	7 ИСО	7 ИСО
C	7 ИСО	7 ИСО	8 ИСО	8 ИСО
D	8 ИСО	8 ИСО	-	-

Нет, не означает. Нет ни одного свидетельства о том, что препараты США хуже европейских за 30 лет существования этих норм.

Автор прямо задавал этот вопрос комиссии ЕС (ЕМЕА) по GMP. Ответа не было (по состоянию на декабрь 2015 г., когда книга была подготовлена к печати), хотя он очевиден: контроль по частицам ≥ 5,0 мкм в GMP ЕС – анахронизм, ни на чем не основанный.

Интересно, что доклады автора в Европе на эту тему встречают полное понимание и одобрение слушателей. Подробно эта тема рассмотрена в журнале «Технология чистоты» № 3/2015 [31] и книге [28].

Отношение между предельно допустимыми концентрациями частиц с размерами ≥ 0,5 мкм

и ≥ 5,0 мкм по таблице стандарта ИСО 14644-1 равно 121,4. Естественно предполагать, что реальные данные должны быть где-нибудь в окрестности этого числа, во всяком случае, не быть равными 5 или 1 000. Это предположение было взято на веру при гармонизации GMP ЕС с ИСО 14664-1 и принятии значения 20 частиц в 1 м³ в качестве предела для концентрации частиц с размерами ≥ 5,0 мкм в 1 м³ воздуха для зон А.

Но так ли это?

Испытательная лаборатория чистых помещений ООО «Инвар-проект» многократно сталкивалась с резким несоответствием таблицы стандарта ИСО и данных для реальных чистых помещений. Мы провели анализ

результатов испытаний за последние 15 лет и пришли к выводу, что эта формула неверна!

Из графиков, представленных на рис. П.4.2, видно, что различие в концентрациях частиц с размерами ≥ 0,5 мкм и ≥ 5,0 мкм намного меньше, чем ожидается по стандарту ИСО 14644. Это несоответствие значительно и носит системный характер.

Анализ соотношения $C_{n \geq 0,5} / C_{n \geq 5,0}$ для разных зон дает интересные результаты:

– для грязных помещений (класс 9 ИСО) реальные соотношения концентрации частиц более или менее группируются вокруг отношения по ИСО 14644-1, конечно, с большим разбросом, но среднее находится близко к этому значению – 121,4;

– для чистых помещений реальные отношения $C_{n \geq 0,5} / C_{n \geq 5,0}$

очень далеки от стандарта ИСО, и это расхождение возрастает по мере повышения класса чистоты.

Несоответствие теории и практики для помещений различных классов выглядит следующим образом:

Зоны	A и B	C и D	9 ИСО
$C_{n \geq 0,5} / C_{n \geq 5,0}$	50–100	10–50	1–5

Концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм находятся намного ниже предельных значений везде, кроме объекта, который построен 14 лет тому назад и содержится плохо, надлежащая уборка не проводится.

Уровень чистоты по частицам с размерами $\geq 0,5$ мкм высок и имеет большой запас для «хороших» чистых помещений, которые хорошо построены по хорошим проектам и содержатся в порядке (реальные концентрации ниже значений по стандарту ИСО в 50–1 300 раз).

Но концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм для этих же объектов не так резко отличаются от предельных значений по стандарту (лишь в 3–40 раз).

Многолетняя практика (более 15 лет) проектирования, строительства и эксплуатации большого числа комплексов чистых помещений говорит, что **требование не превышать предельное значение** «1 частица/м³ воздуха в оснащённом состоянии для зон A и B» выполнимо для хорошо построенных чистых помещений, по правильным

проектам, при условии их правильной эксплуатации.

Может так случиться, что хорошее чистое помещение после нескольких лет эксплуатации станет плохим, и заказчик обратится с претензией к проектировщику и строителю. Если внимательно разобраться в этих претензиях, можно легко увидеть причину такого ухудшения.

П.4.3 Промежуточная (десятичная) классификация

Действующий стандарт содержит очевидную нелепость с промежуточной (десятичной) классификацией. Он позволяет устанавливать классы чистоты с шагом 0,1 по отношению к классификационному числу, например, класс 5,1 ИСО.

Есть ли в этом смысл?

Более высокая точность требований может быть оправдана только в том случае, если метод контроля имеет такую же или большую точность. Это не все. Точность классификации (расстояние между границами классов) не должны быть уже, чем естественные колебания параметра (случайные флуктуации).

Что происходит в чистых помещениях на самом деле?

Стандарт ИСО 14644-3 (ГОСТ Р ИСО 14644-3–2007) устанавливает требования к точности счетчиков частиц в пределах $\pm 20\%$. Этим требованиям удовлетворяют счетчики лучших фирм. Реальные колебания концентрации частиц (флуктуации) в конкретной точке могут превышать 30 %.

В итоге суммарная неопределенность может превышать 50 %.

Класс 5,1 ИСО никогда не может быть проверен или подтвержден. Невозможно доказать отличие чистого помещения класса 5 ИСО от класса 9 ИСО или 5,5 ИСО.

П.4.4 Класс 9 ИСО

Класс 9 ИСО устанавливает предел 35 200 000 частиц/м³

для частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм.

Воздух в офисах, цехах и многих других загрязненных помещениях, которые никогда не рассматривались как чистые помещения, соответствует классу 9 ИСО с большим запасом. Концентрация частиц в них, а также во многих случаях в наружном воздухе значительно меньше, чем предел для класса 9 ИСО. Нужно приложить усилия, чтобы помещение стало более грязным, чем требования класса 9 ИСО.

Все это входит в противоречие со здравым смыслом и ожиданием, что чистые помещения являются чем-то более чистым, чем обычные помещения, для поддержания чистоты в которых нужны специальные меры.

Должны ли помещения класса 9 ИСО удовлетворять стандартам ИСО 14644-4 (проектирование, монтаж и сдача в эксплуатацию чистых помещений) и ИСО 14644-5 (эксплуатация чистых помещений)?

Если да, то зачем? Наши офисы, квартиры, гаражи и обычные цеха, имеющие «класс 9 ИСО», существуют без этих стандартов. Для них достаточно элементарных бытовых или промышленных требований к гигиене.

Если нет, то класс 9 ИСО не входит в общие представления о чистых помещениях, лишен смысла и должен быть исключен из стандарта.

История с классом 9 ИСО не так проста. Есть случаи, когда некоторые лица и фирмы используют класс 9 ИСО для недобросовестной рекламы и создания имиджа, получения бюджетных средств на их «чистые помещения». Глядя, что происходит со стандартизацией, можно предположить, что класс 9 ИСО был создан умышленно для таких целей.

Все это вводит в заблуждение потребителей и не имеет ничего общего с целями стандартизации.

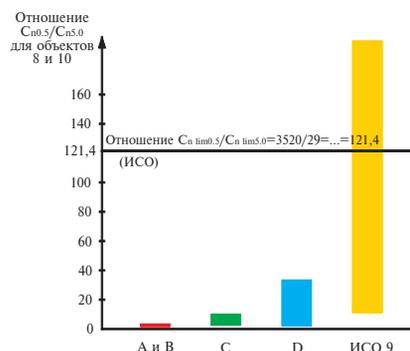


Рис. П.4.2. Отношение $C_{n \geq 0,5} / C_{n \geq 5,0}$ для одного из объектов

История изоляторов и закрытых технологий Часть 5. Развитие и применение стерилизующих средств

Журнал «Clean Air and Containment Review» (CACR), выпуск № 22, апрель 2015 г.

Дуг Торгоуд (Doug Thorogood)

В этой части статьи рассматривается «стерилизация» изоляторов для контроля стерильности и асептических процессов, включая химические средства, оборудование для их подачи и удаления остатков (газов), а также средства для влажных процессов, выполняемых вручную, и средств фумигации (образования тумана).*

Стерилизация

Как упоминалось в предыдущих частях этой статьи, термин «стерилизация» был введен в смысле «стерилизации изоляторов». Возможно, более удачным термином был бы термин «биологическая деконтаминация», но конечным результатом такой деконтаминации должно быть отсутствие микроорганизмов, т. е. стерильность на поверхностях и предметах (фильтрах, отверстиях и пр.), помещаемых в обрабатываемую зону. Поскольку некоторые из рассматриваемых ниже средств обладают широким спектром бактерицидного действия, их эффективность первоначально проверялась для жидкой фазы, а не для газо-/парообразной фазы. Единственным исключением является формальдегид, который имеет долгую историю как парообразное «стерилизующее» средство для чистых помещений, шкафов безопасности и клеток для животных.

Разрешенные к применению в медицине и фармацевтике методы стерилизации достаточно подробно описаны в различных фармакопеях.

Существуют четыре основных метода стерилизации:

- влажным паром;
- сухим теплом;
- радиацией (гамма- и электронной лучевой);
- этиленоксидом.

Ни один из них не пригоден для изоляторов, поэтому потребовалось найти другие средства, которые и рассмотрены ниже (последовательность методов приближенно отражает их применение):

1. Формальдегид при низкой температуре (50–80 °С) использовался для быстрой стерилизации некоторых инструментов, с применением пара.

2. Стерилизация плазмой газа, когда камера наполнялась парами надуксусной кислоты или перекиси водорода в условиях вакуума. По истечении установленного времени импульсы энергии в радиочастотном диапазоне подавались в камеру и приводили к образованию плазмы, в которой активный агент быстро распадался на безвредные составляющие. Этот метод используется, в основном, для стерилизации инструментов, которые в конце цикла стерилизации остаются сухими. В этом состоит одно из преимуществ метода. Примером такого стерилизатора является система Sterrad®.

Химические методы и средства

Ручные влажные процессы

Для влажной стерилизации изоляторов могли бы применяться многие химические средства. На ранней стадии развития изоляторов применялись:

1. Спирт, обычно с концентрацией 70 %. Его преимущества: простота в работе и инактивация вегетативных микроорганизмов. Однако на споры он оказывает слабое действие или не оказывает его вообще как стерилизующее средство.
2. Средства на основе альдегидов, включая формальдегид или глютаральдегид (Cidex®). Они обладают спорицидным действием, но во многих случаях требуют специфических значений pH и длительной обработки. Удаление остатков также представляет трудности.
3. Гипохлорит и связанные с ним средства. Они обладают широким спектром действия при низких затратах. Спорицидным действием также обладают стабилизированные растворы диоксида хлора, но они, как и гипохлориты, приводят к коррозии металлических частей изолятора.
4. Четвертичный аммоний и амфолитические средства. Они также не оказывают спорицидного действия.
5. Средства на основе фенолов. От их применения быстро отказались из-за

* Хотя понятие «стерильность» означает отсутствие живых микроорганизмов, для описания процесса «стерилизации» применяется такой параметр как вероятность выживания известного количества микроорганизмов. Это пояснение основано на данных on-line словаря ISPE – прим. переводчика. См. также книгу А. Е. Федотова «Производство стерильных лекарственных средств».

нежелательных свойств их остатков.

Повторяемость результатов ручных влажных процессов подтвердить трудно (при обработке ежедневно или один раз в неделю), из-за чего возникают проблемы с их аттестацией и обоснованием эффективности перед инспекцией. Поэтому их роль сведена к очистке при условии, что они не оставляют остатков и стерилизующий агент не вступает в химические реакции.

Фумигация и туман

Обработка туманом или с помощью генератора аэрозолей были разработаны как альтернатива ручным влажным процессам. Некоторые из этих средств уже применялись для обработки таких больших объемов как целые чистые помещения, операционные, сельскохозяйственные здания и помещения для исследования животных. Основным средством в этих процессах был формальдегид (см. ниже).

В последнее время стала применяться обработка туманом больничных палат, в том числе растворами перекиси водорода со следовыми количествами серебра. Заявлено, что серебро вносит вклад в летальность микроорганизмов*.

К таким средствам относятся Саносил (Sanosil), MICROCHEM M381, EndoSan™, Асцепта 8101 (50 % H₂O₂) и Асцепта 8105 (5 % H₂O₂). Некоторые средства при высоких концентрациях используются для обработки питьевой воды, но лишь в ограниченный период времени. Некоторые из поставщиков предлагают генераторы тумана (аэрозолей). Эти средства не используются для изоляторов, поскольку ионы серебра не являются летучими и могут образовывать нежелательные остатки.

Генераторы аэрозолей могут представлять собой мощные

* К таким заявлениям следует относиться с осторожностью, без лишнего оптимизма – прим. переводчика.

распылители или компрессоры. Оба вида генераторов ведут к повышению давления в изоляторе и вытекающим из этого проблемам, особенно при наличии гибких стенок. Во избежание этого предусматривалось частичное открывание клапана для выравнивания давления, но это приводило к потерям стерилизующего средства и изменению его концентрации в изоляторе. Поэтому задача выравнивания давления воздуха и расхода стерилизующего средства решается обычно без применения вентиляции.

Фирма *La Calhene* выпустила один из первых генераторов аэрозолей под названием «Spram». Он мог использоваться для работы с любым дезсредством, но в основном работал с надуксусной кислотой и перекисью водорода. Генератор состоял из блока управления и резервуара с химическим веществом, который соединялся трубкой, находящейся под давлением, с форсункой в стенке изолятора. Аэрозоль химического вещества под давлением сжатого воздуха подавался в изолятор, где образовывался туман. Процесс мог быть аттестован, поскольку давление воздуха и объем дезсредства могли регулироваться и измеряться.

Ультразвуковое распыление

Дальнейшим шагом стало применение ультразвуковых распылителей, например, в оборудовании фирмы *Cambridge Isolation Technology*, в настоящее время носящей имя *Pharminox Isolation*. Надуксусная кислота при ультразвуковом распылении образует туман, который переходит в пар перед подачей в изолятор. Установка была оснащена регистрирующей системой для каждой стадии процесса стерилизации.

Фирма *Howorth Air Technology Ltd* также использует технологию ультразвукового распыления в своем спорицид-

ном генераторе газа BioGen™, заявляя, что это лучше, чем испарение с помощью нагревательных пластин. Устройство BioGen™ – А (Auto) использует 30–35 % -ную перекись водорода (DVHP™) для «быстрой и эффективной дезинфекции окружающей среды и поверхностей внутри как оборудования, так и в помещениях с объемом до 1200 м²».

Howorth также выпускают меньшую установку BioGen™ – М (Mini) для микробиологических лабораторий.

Тепло и химические вещества

Единственная попытка использовать совместно тепло в виде горячего пара и химические вещества в изоляторах была описана Пфлагом (Pflag) и др. [1; 2]. Испытания проводились при атмосферном давлении пара в сочетании с перекисью водорода. Перекись водорода с концентрациями от 1000 до 10000 ppm дала хороший результат против ряда спорообразующих бактерий. Основная трудность состояла в теплоизоляции изолятора для предотвращения потерь тепла.

Процессы образования газа или пара

В конце 1970-х годов было установлено, что обработка изолятора газом является лучшим методом. В то время изоляторы имели, в основном, стены из гибких пленок, которые могли герметизироваться, затем проходить обработку газом и аэрацию с помощью систем, входящих в состав изолятора. На раннем этапе развития техники обработки газом было установлено, что основной проблемой является равномерное распределение газа (пара) в изоляторе. Проблема была решена за счет разработки специального устройства в точке ввода газа в изолятор, тем не менее, вопрос распределения газа внутри изо-

лятора открыт для совершенствования.

Рассмотрим характеристики химических веществ, а затем перейдем к процессам, связанным с газами.

Формальдегид

Обычно применяют 37–40 %-ный раствор формальдегида в воде с метанолом в качестве стабилизатора (формалин). Другим вариантом является твердая форма – порошок или гранулы параформальдегида. Действующим веществом является алкилирующий агент, по бактерицидному действию аналогичный этиленоксиду.

Для достижения эффекта стерилизации газом требуется умеренно высокая температура и определенная влажность. Газ образуется при нагревании формалина в виде раствора или в твердой форме. Этот метод применяется для малых объемов (шкафы безопасности и др.). Сначала для работы с жидкой формой использовались простые устройства по принципу работы электрического чайника. Затем на смену им пришли более сложные устройства, которые могли крепиться к изолятору. Для достижения необходимой влажности в изоляторе использовалась вода.

Для больших объемов, таких как клетки для животных (например, птичники перед заполнением), может использоваться реакция формалина с перманганатом калия с образованием паров формальдегида. Другим вариантом является образование паров формальдегида обычным путем и распространение его в здании с помощью большого генератора аэрозолей. Последний метод был предпочтителен, т. к. реакция перманганат/формалин бурная и быстрая. Метод требует смешивания содержимого нескольких контейнеров, при этом оператор должен быть хорошо физически подготовлен, чтобы быстро покинуть здание!!

Аналогичные методы использовались для дезинфекции чистых помещений операционных, но впоследствии они были заменены аэрозольной техникой. Требуемый эффект достигался через 24 ч.

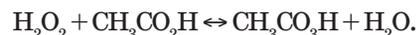
Формальдегид является превосходным бактерицидным средством против бактерий, грибов, вирусов и спор бактерий и грибов. Газ обладает высокой проникаемостью, но для этого требуется время. Недостатком является требование поддерживать влажность от 60 % до 90 % и температуру от 15 °С до 30 °С. В некоторых первых изоляторах для животных образовывался конденсат в виде белого налета полимера формальдегида. При нейтрализации формальдегида аммиаком также происходило осаждение параформальдегида.

В связи с канцерогенной опасностью формальдегида он был заменен для стерилизуемых изоляторов другими химическими веществами. Но он до сих пор применяется для обработки шкафов безопасности и, как известно автору, для одного из больших изоляторов в асептическом производстве.

В резюме, для достижения эффекта формальдегиду требуется время. Также возможна конденсация пара на холодных поверхностях с осаждением параформальдегида, если его концентрация высока. В то же время он обладает высокой проникаемостью и до сих пор используется при работе с живыми микроорганизмами или вирусными суспензиями.

Надуксусная кислота (Peracetic acid – PAA)

Это вещество выпускается промышленностью либо путем автоокисления ацетальдегида: $O_2 + CH_3CHO \rightarrow CH_3CO_3H$, либо обработкой уксусной кислоты перекисью водорода с добавлением небольшого количества катализатора (обычно кислоты):



Надуксусная кислота (PAA) обычно выпускается в жидкой форме как раствор, содержащий 35 % надуксусной кислоты, 30 % уксусной кислоты и 10 % перекиси водорода. Остальную часть составляет вода и катализатор (< 1 %). 35 %-ный раствор обладает высокой коррозионной активностью, при меньших концентрациях – умеренной коррозионной активностью и является сильным окислителем.

Надуксусная кислота обладает активностью против широкого спектра бактерий, грибов, плесеней, вирусов и бактериальных спор. Она обладает высоким быстродействием при низких концентрациях (разведения < 1 %) и считается хорошим стерилизующим средством для хирургических инструментов в неотложных случаях.

На первом этапе работы с PAA 35 %-ный раствор разбавляли перед применением и хранили при низкой температуре во избежание распада PAA с выделением перекиси водорода. Затем стали выпускать PAA в виде готовых к применению растворов с концентрациями 3,5 % PAA и H_2O_2 от 9 % до 10 %, которые можно хранить при комнатной температуре.

С появлением стерильных изоляторов для животных 1 %-ным раствором PAA наполняли ванночки для обработки упаковок с питанием для животных и бутылок с водой перед помещением их в изолятор. После сообщения Трекслера о проблемах с животными концентрация раствора была последовательно увеличена до 2 %, потом до 3% и, наконец, до 3,5 %, т. е. до 1/10 исходного раствора, делая процесс разбавления более простым и быстрым [3]. 35 %-ная PAA очень химически активна и требует соблюдения всех мер безопасности при приготовлении растворов.

Основной сферой применения РАА была дезинфекция трубопроводов и емкостей в производствах пива и вина, где она также удаляла биопленки с поверхностей. Она нашла применение и в фармацевтической промышленности для тех же целей, обычно при концентрациях от 9 % до 15 %. РАА выпускается и в других концентрациях фирмой Solvay и другими.

Надуксусная кислота является летучей при обдуве теплым воздухом вдоль поверхности растворов от 3,0 % до 3,5 % РАА. В форме пара она является превосходным средством для стерилизации изоляторов [4].

В настоящее время фирма *Schülke France SARL* предлагает средство *Sopropex*, изготавливаемое группой *BIOXAL SA – AIR LIQUIDE*. *Sopropex* является 3,5 %-ным раствором РАА с 10–12 % перекиси водорода. Он стабилен при комнатной температуре благодаря высокой концентрации перекиси водорода.

Недостатком РАА при стерилизации изоляторов является остаточный запах уксусной кислоты, для удаления которого требуется длительный период аэрации. Это особенно заметно для изоляторов с гибкими стенками.

Перекись водорода

Перекись водорода выпускается в различных концентрациях от 3 % до 50 %. По мере увеличения концентрации растет опасность взрыва или пожара, поэтому коммерческий выпуск перекиси водорода в балк-форме ограничивается концентрациями 35 %. Она является сильным окислителем с широким спектром действия против бактерий, грибов, плесеней, вирусов и бактериальных спор. Быстродействие зависит от концентрации перекиси водорода. 3 %-ный раствор используется для дезинфекции кожи и ран.

Перекись водорода обладает меньшей коррозионной опасно-

стью, чем надуксусная кислота, но она взрывоопасна при высоких концентрациях.

Фирма *Amsco* (в настоящее время *Steris*) начала разработку систем дезинфекции на основе надуксусной кислоты и перекиси водорода. Очевидным преимуществом перекиси водорода является то, что она распадается на кислород и воду.

Первоначально *Amsco (Steris)* разработала небольшую камеру с использованием паров перекиси водорода для стерилизации стоматологических инструментов, а затем распространила этот принцип на генератор газа для стерилизации изоляторов с гибкими стенками 35 %-ной перекисью водорода при регулируемых условиях. Другие компании, например, *Bioquell* в Великобритании, пошли по тому же пути. Первые генераторы были передвижными и могли перемещаться от одного изолятора к другому. В дальнейшем появились генераторы, встроенные в изоляторы: *SKAN* в Швейцарии, *Metall+Plastic* в Германии, а также *Steris* и *La Calhene* (в настоящее время *Getinge La Calhene*).

Диоксид хлора

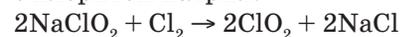
Это средство является очень сильным окислителем и при концентрациях в воздухе > 30 % распадается на хлор и кислород со взрывом. К счастью, в изоляторах для стерилизации используются очень низкие концентрации. В промышленном масштабе это средство применяют для обработки питьевой воды и некоторых фруктов.

Диоксид хлора является сильным окислителем с широким спектром действия не только против бактерий, грибов и вирусов, но и против небольших животных паразитов и ооцист. Он обладает превосходной проникаемостью.

Существует несколько способов получения диоксида хлора. Его нельзя хранить в виде газа,

но можно получать при необходимости. Существуют растворы диоксида хлора, стабилизированные кислотами, которые выпускаются для высокоэффективной дезинфекции.

Для получения газа наиболее простым решением является реакция газообразного хлора с хлоритом натрия:



В 1991 г. фирма *Johnson & Johnson* (США) приобрела метод газовой стерилизации ClO_2 у *Scopas Technology Co.* – разработчика технологии. Началась разработка систем стерилизации газом изоляторов и помещений, которые вышли на рынок под маркой *ClorDiSys process*. Сегодня они выпускаются фирмой *ClorDiSys Solution Inc.*, которая заявляет, что ее системы легко контролировать (генератор газа имеет встроенную систему контроля). Этот газ, будучи именно газом, не чувствителен к температуре, в отличие от паров перекиси водорода. В то же время для стерилизации нужна высокая влажность (65 %).

Озон

Озон получил широкое распространение в Европе для обработки питьевой воды, но достаточных исследований по его применению в изоляторах проведены не были. Он является сильным окислителем, который быстро распадается до кислорода. Он обладает высокой активностью против широкого спектра организмов, но основной областью его применения является обработка воды. На рынке выпускаются небольшие генераторы озона, но они, в основном, используются для добавления озона в воду при обмывании туш животных перед разделкой.

У автора статьи есть опыт работы с озоном для дезактивации спор *Geobacillus stearothermophilus* в небольших изоляторах (2 м³), с определенным успехом.

Лаборатория по здравоохранению и безопасности (*Health & Safety Laboratory*), Дербишир, Великобритания, выполнила интересный обзор четырех из указанных выше средств [5].

Генераторы аэрозолей

Поскольку генераторы аэрозолей имеют разные форму и размеры, они будут рассмотрены для каждого из дезинфицирующих средств отдельно. Под термином «получение аэрозоля» понимают испарение средства до поступления его в изолятор или помещение или получение газа от его источника.

Генераторы газообразного формальдегида

Для обработки помещений используется устройство, которое вырабатывает пары формальдегида, после чего выполняется обработка парами аммиака. Предусматривается автоматический контроль всего процесса. Аммиак нейтрализуется любые остатки формальдегида. Таким устройством является генератор Nextec 1414RH (рис. 1)

При использовании паров формальдегида раствор помещается на горячую пластину и при его нагреве выделяются пары формальдегида. Модификации этого метода используют для об-

работки шкафов безопасности.

Как упоминалось, «электрический чайник» работает так же хорошо для шкафов безопасности. В испаряющийся формалин должна быть добавлена вода в равном объеме, чтобы получить высокую влажность. Предварительный нагрев изолятора также повышает летальную эффективность формальдегида и предупреждает конденсацию паров.

На одном из производств с многофункциональным изолятором (наполнение флаконов и лиофилизация) применяется стерилизация парами формальдегида. Производитель изолятора фирма *Metall+Plastic* предложила конструкцию встроенного генератора паров формальдегида, показавшего себя исключительно хорошо. Причиной необычного выбора дезинфицирующего средства (формальдегида) была специфика применения для обращения и наполнения продукции с живыми микроорганизмами, для которых ранее пользователь применял формальдегид.

Генераторы газообразной надуксусной кислоты (РАА)

До начала применения паров РАА ее разбавленный раствор применялся в проходных резервуарах (для замачивания) для передачи емкостей со сте-

рильной водой и продуктов питания в стерильной упаковке в помещения с изоляторами, где находятся животные, не содержащие микроорганизмы или содержащие только один вид спор микроорганизмов. Формальдегид использовался для фумигации комнат до помещения в них животных. Стерилизация первых металлических изоляторов выполнялась паром.

С началом применения изоляторов с гибкими стенками для контроля стерильности и других асептических процессов начались поиски решений, альтернативных формальдегиду.

Фирма *La Calhene* разработала простой генератор газа для получения паров РАА, в котором сжатый воздух обдувал сверху нагретый сосуд (40–45 °С), содержащий раствор 3,5 % РАА (*Sopropor*). Пары РАА затем подавались в изолятор через фильтры в течение нескольких часов.

Более поздняя версия этого устройства под названием MAN показана на рис. 2. Этот метод нашел широкое применение и использовался в изоляторах для контроля стерильности. Единственной претензией к нему был остаточный запах уксусной кислоты.

Экспериментальный метод получения пара был разработан



Рис. 1. Генератор (распылитель) паров формальдегида Nextec 1414RH с секцией вентилятора



Рис. 2. Устройство La Calhene MAN 230, подсоединенное к изолятору с гибкими стенками

автором статьи и заключался в подаче аэрозоля РАА в трубу с большим диаметром, через которую проходил нагретый воздух с определенной скоростью. Затем пар РАА подавался в изолятор, а вентиляторы обеспечивали его циркуляцию там.

Генераторы паров перекиси водорода

Наиболее распространенным методом получения паров перекиси водорода всегда было испарение раствора перекиси водорода с контролируемой скоростью с нагретой поверхности при температуре от 100 до 110 °С.

Поток сухого отфильтрованного воздуха проходил вдоль нагретой поверхности, увлекал пар, который подавался в изолятор и из него через шланги, образуя замкнутую петлю для рециркуляции. Скорость подачи перекиси водорода, температура, скорость потока воздуха и другие параметры процесса записывались на диаграмме через регулярные интервалы времени в течение всего цикла. Все эти параметры могут быть калиброваны, аттестованы и являются воспроизводимыми. На этом основана работа генератора Steris VHP® (рис. 3).

Это оригинальное устройство использовало контейнер с перекисью водорода (примерно 1 л), поставляемый фирмой *Steris* со специальной насадкой, прикрепляемой к оборудованию. В отличие от испарения РАА вода и

перекись водорода испарялись и поступали в изолятор одновременно. Поскольку это повышало относительную влажность внутри изолятора, потребовалась фаза осушения в цикле обработки. Генератор пара Steris VHP® имеет цикл с четырьмя фазами: осушения, стабилизации параметров, стерилизации и аэрации. Генератор может обеспечивать относительную влажность 10, 20 или 30 % в изоляторе до начала цикла образования паров H₂O₂. Процесс образования пара проходит две фазы: фазу стабилизации, когда скорость ввода пара такова, что обеспечивает быстрый рост концентрации перекиси водорода в изоляторе, за ней следует фаза стерилизации, в которой подача паров регулируется для поддержания высокой концентрации H₂O₂. В течение этого времени пары перекиси водорода, возвращающиеся в генератор (через замкнутую петлю), проходят через каталитическое молекулярное сито, которое разлагает перекись водорода на кислород и пары воды. При этом воздух возвращается через осушитель в камеру образования паров перекиси водорода. Тот же процесс происходит в фазе аэрации, но в ней перекись водорода не испаряется. Таким образом, осушитель требует регенерации после 18 или более часов работы.

Генератор паров Steris VHP® приспособлен для работы также с большим сосудом с перекисью водорода для обеспечения повторного функционирования в фазе стабилизации. Одним из первых примеров является туннель стерилизации для обработки трубок шприцев перед подачей в изолятор для стерильного наполнения, который может обеспечивать непрерывный режим работы (до 8 часов). Было предусмотрено использование двух генераторов так, чтобы во время работы одного генератора другой мог заряжаться, т. е.

происходила регенерация осушителя.

Первый генератор паров *Steris* являлся идеальным для изоляторов для контроля стерильности или аптечных изоляторов, но потом по мере увеличения сложности и объемов технологических изоляторов *Steris* начал выпуск модулей для образования паров, встраиваемых в изолятор или пристраиваемых к нему. Эти решения обеспечивали более высокую скорость испарения перекиси водорода. Эти устройства также были приспособлены к соединению с большими сосудами с перекисью водорода для обеспечения длительных повторяющихся фаз стабилизации и обработки.

Одним из первых примеров был туннель стерилизации для обработки шприцевых трубок до подачи в изолятор для стерильного наполнения, когда обеспечивалась почти непрерывная подача шприцевых «гнезд» в зону наполнения.

Steris также начал выпуск систем стерилизации лиофильных сушилок с использованием паров перекиси водорода.

Другим производителем генераторов паров перекиси водорода является фирма *Bioquell*. Она выпускает ряд типоразмеров генераторов (рис. 4) для



Рис. 3. Генератор паров перекиси водорода Steris VHP®



Рис. 4. Генератор паров перекиси водорода Bioquell L3

разных размеров оборудования и стерилизуемых объемов. В дальнейшем были разработаны большие установки для обработки чистых помещений, больничных палат, операционных и т. д. Новое устройство, разработанное *Bioquell*, имело вращающуюся форсунку, устанавливаемую внутри изолятора, что обеспечивало распределение пара в нем. Эти устройства также включают сенсоры перекиси водорода, которые показывают концентрацию пара.

В более поздних разработках секция осушения, устанавливаемая над изолятором, становилась все больше и больше. Это потребовало дополнительного включения секции осушения, добавляемой в систему кондиционирования воздуха в изоляторе. Эти изменения сократили цикл стерилизации, поскольку первые генераторы не могли эффективно и быстро выполнять осушение или аэрацию из-за большого объема изолятора.

Пионером в выпуске встроенных, или интегрированных, систем перекиси водорода была фирма *SKAN* в Швейцарии. Имея маленький генератор для изоляторов для контроля стерильности, *SKAN* разработал большую модель, которая встраивалась в систему обра-

ботки воздуха большого изолятора с большой линией асептического наполнения (Великобритания).

Позднее фирма *Metall+Plastic* применила тот же принцип встраивания, но с улучшенной системой введения паров в изолятор для их лучшего распределения.

В обеих системах пар рециркулировал в изоляторе. При этом происходила стерилизация фильтров в фазе обработки как всего изолятора, так и системы подготовки воздуха.

Фирма *Getinge La Calhene* разработала свой вариант интегрированного генератора паров перекиси водорода под названием *Steritrace*.

Было признано, что для предотвращения образования конденсата в изоляторе температура в нем должна быть выше, чем в окружающей среде, например, от 40 до 50 °C до начала фаз стабилизации и обработки.

В настоящее время появились разработки, которые обнаруживают микроконденсацию перекиси водорода на открытых поверхностях до появления видимого конденсата. В этой форме концентрация перекиси водорода является очень высокой (более 50 %). Для недопущения этого нужны очень низкие концентрации па-

ров перекиси водорода, при которых обеспечивается эффект стерилизации (концентрация паров в воздухе примерно от 300 до 600 ppm) [6].

В 1990-х годах автор, работая с системой *Steris VHP®*, установил, что при показаниях сенсоров перекиси водорода от 250 до 300 ppm ряд дублированных биологических индикаторов (в изоляторе с объемом 5 м³), последовательно вынимаемых с интервалом в 2 мин с начала цикла, был стерильными.

Генераторы диоксида хлора

Фирма *ClorDiSys Inc.* выпускает ряд генераторов газа, основанных на прохождении хлора над хлоритом натрия (в картридже) в зависимости от объема стерилизуемого пространства. Концентрация газа регулируется и измеряется встроенным монитором, модель *CLORIDOX-GMP™* этой фирмы показана на рис. 5 и рис. 6.

Это средство и связанное с ним оборудование оказалось очень популярным в зонах содержания животных, свободных от микроорганизмов, а также использовалось для дезинфекции помещений. Газ проникает легко и удаляется быстро, что ускоряет процесс стерилизации. Этот метод не получил такого распростране-



Рис. 5. Генератор газообразного диоксида хлора ClorDiSys CLORIDOX-GMP™



Рис. 6. Контрольная панель генератора газообразного диоксида хлора ClorDiSys CLORIDOX-GMP™

ИЗОЛИРУЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ния, как другие средства стерилизации, поскольку он основан на использовании хлора, из-за его токсичности и коррозионной опасности. Но современные отчеты показывают его высокую эффективность.

В последней части истории изоляторов и изолирующих технологий будет дан обзор методов аттестации с учетом гарантированной стерильности.

Литература

1. Pflug, I. J., Schaffer, S. M. and Melgaard, H. L. 1995. Sterilizing the Inside of the Barrier Isolator Using Atmospheric Steam Plus Hydrogen Peroxide (H₂O₂). Presented at the International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) Barrier Isolation Technology Seminar, Zurich, Switzerland.

2. Pflug, I. J., Melgaard, H. L., Schaffer, S. M., Lysfjord, J. P. The microbial-kill characteristics of saturated steam plus 1,000 to 10,000 ppm hydrogen peroxide at

atmospheric pressure. PDA J Pharm Sci Technol. 2008 Mar-Apr; 62(2): 85-96.

3. Personal communication: Dr. Trexler.

4. Hoet P. & Thorogood D., (1983), Chapter on Peracetic acid in "Disinfection and Sterilisation" Paris, France.

5. Beswick, A. J. et al (2011), Comparison of Multiple Systems for Laboratory Whole Room Fumigation, Applied Biology, Vol. 16, No. 3, 139-154.

6. Watling, D. et al. (2002), PDA. J. Sci. & Tech., 56, No. 6, 295.

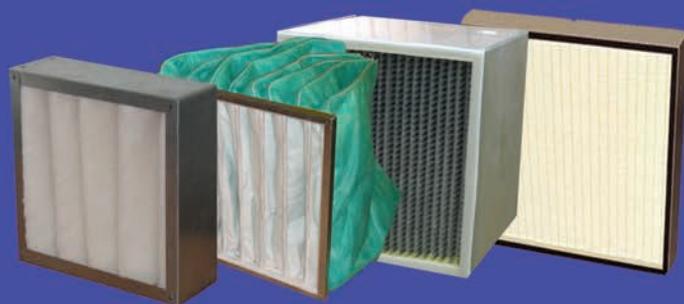


Д-р Дуг Торугуд (Doug Thorogood) изучал микробиологию и вирусологию в Великобритании, Бельгии и США.

Он много лет занимался исследованиями в области фармации и медицины, нормативной деятельностью по контролю и обеспечению качества, а также производством. В конце 1970-х годов он начал работу над изоляторами и с того времени разработал много материалов по конструированию, испытаниям и эксплуатации изоляторов для контроля стерильности и асептического наполнения в 19 странах. Он является специалистом по очистке и обработке изоляторов, а также чистых помещений и больниц.



ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ЛЮБЫХ ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ



**ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3 - H17
ГОСТ Р 51251-99 (EN 779 и EN 1822)**

**Фильтрующие камеры
(СКФ и ССФ)
для размещения карманных
и складчатых фильтров**



**Модули (МВ) для
установки НЕРА фильтров**



ПЛАН семинаров и конференций АСИНКОМ на 2016 г.

№	Наименование	Даты	Стоимость, тыс. руб.	
			Без свидет. ICEB**	Со свидет. ICEB**
1	Конференция «Новые стандарты на чистоту воздуха и фильтры. Презентация книги А. Е. Федотова «Чистые помещения», 2015 г.	28 января	10,0*	-
2	Правила GMP и чистые помещения	16 – 18 февраля	29,0	34,0
3	Чистые помещения (проектирование, монтаж, испытания, эксплуатация)	17 – 18 февраля	23,0	28,0
4	Системы вентиляции и кондиционирования. Фильтры. Экономия энергии.	17 марта	20,0	-
5	Технологическое проектирование производств лекарственных средств	18 марта	20,0	-
6	Правила GMP и чистые помещения	12 – 14 апреля	29,0	34,0
7	Чистые помещения (проектирование, монтаж, испытания, эксплуатация)	13 – 14 апреля	23,0	28,0
8	Правила GMP и чистые помещения	27 – 29 сентября	29,0	34,0
9	Чистые помещения (проектирование, монтаж, испытания, эксплуатация)	28 – 29 сентября	23,0	28,0
10	Правила GMP и чистые помещения	22 – 24 ноября	29,0	34,0
11	Чистые помещения (проектирование, монтаж, испытания, эксплуатация)	23 – 24 ноября	23,0	28,0

* 7,0 тыс. руб. для предприятий, находящихся на информационном обслуживании в АСИНКОМ.

** Мы получили аккредитацию ICEB (*International Cleanroom Educational Board*) на право выдачи свидетельств ICEB об обучении по чистым помещениям.

Участникам семинара, посетившим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICEB, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICEB <http://www.iccs.net/index.php/iceb/courses> и АСИНКОМ (при согласии участника). За эту работу мы отчитываемся перед ICEB и вносим установленную плату. Доплата за каждый экзамен составляет 5000 руб., независимо от его результата. Подробная информация об ICEB дана в журнале «Технология чистоты» № 4/2014, www.asincom.info

Программы семинаров даны на сайте АСИНКОМ www.asincom.info.

Проводятся выездные семинары на предприятия по правилам GMP и чистым помещениям со специализацией для фармацевтической, электронной и космической промышленности (два дня, возможно три дня). Численность аудитории не ограничивается.

Президент АСИНКОМ



А. Е. Федотов

Учебный семинар АСИНКОМ по правилам GMP и технике чистых помещений

Москва, 16 – 18 февраля 2016 г.

Семинар проводится ООО «Инвар-проект» на методической основе АСИНКОМ.

АСИНКОМ и ООО «Инвар-проект» аккредитованы Международным советом по обучению в области чистых помещений – ИСЕВ. Участникам семинара, посетившим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ИСЕВ, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ИСЕВ <http://www.iccs.net/index.php/iceb/courses> и АСИНКОМ (при согласии участника).

Будут рассмотрены актуальные вопросы правил GMP и техники чистых помещений, в т. ч.:

- Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств по приказу Минпромторга РФ от 14.06.2013 № 916, ГОСТ Р 52249–2009 (правила GMP);
- обеспечение качества, документация;
- инспектирование производств на соответствие GMP в ЕС и США;
- проектирование и монтаж производств с чистыми помещениями, типичные ошибки;
- классификация и принципы построения чистых помещений, основные стандарты;
- конструкции чистых помещений, монтаж, испытания и эксплуатация;
- фильтры очистки воздуха, системы вентиляции и кондиционирования;
- производство субстанций;
- производство стерильных лекарственных средств;
- производство нестерильных лекарственных средств;
- испытания чистых помещений;
- приборы и методы контроля чистоты воздуха и жидкостей;
- подготовка воды;
- чистота воздуха в больницах;

- аттестация (валидация) процессов и оборудования по требованиям GMP и другие вопросы.

Преподавание ведут специалисты, имеющие многолетний опыт разработки нормативных документов, проектирования и строительства предприятий фармацевтической, электронной промышленности и больниц, аттестации (аудита) производств на соответствие требованиям GMP и стандартов на чистые помещения.

Участникам семинара будут выданы:

- книга А. Е. Федотова «Основы GMP»;
- книга А. Е. Федотова «Производство стерильных лекарственных средств»;
- книга А. Е. Федотова «Чистые помещения», 2015 г.;
- приказ Минпромторга РФ от 14.06.2013 № 916;
- материалы к лекциям;
- журналы «Технология чистоты».

Стоимость участия одного человека 29 000 руб. без экзамена на сертификат ИСЕВ, с экзаменом – 34 000 руб., независимо от его результата.

Счет или Договор высылаются по запросу.

Заявку на участие в семинаре просим направлять по электронной почте: mail@asincom.info.

В заявке следует указать: фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, телефон, факс и адрес электронной почты.

Место проведения семинаров: г. Москва, ул. К.Цеткин, 4, Институт «Биохиммаш», (станция метро «Войковская»). Схема проезда высылается после оплаты.

При отказе от участия в семинаре после 09.02.2016 г. оплаченная сумма не возвращается.

Программа учебного семинара АСИНКОМ по правилам GMP и технике чистых помещений

16 февраля, вторник

09.30 – 10.00	Регистрация участников семинара Основы Правил GMP. Нормативные документы. Приказ Минпромторга РФ от 14.06.2013 г. № 916. ГОСТ Р 52249–2009 (GMP). Структура правил GMP. Обеспечение качества.	
10.00 – 12.00	Правила GMP и стандарты ИСО. Анализ рисков. Ведение документации. Основные требования, типовые формы, опыт работы.	Федотов Александр Евгеньевич, докт. техн. наук, президент АСИНКОМ, генеральный директор ООО «Инвар-проект», председатель технического комитета по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты»
12.00 – 12.45	Обед	
12.45 – 14.15	Аттестация (испытания) процессов и оборудования. Критические процессы и оборудование. Аттестация процессов очистки оборудования. Очистка (CIP) и стерилизация (SIP) на месте.	Федотов А. Е.
14.15 – 14.30	Перерыв	
14.30 – 16.30	Производство стерильных лекарственных средств. Испытания (аттестация) стерилизаторов и оборудования для производства твердых форм. Аттестация аналитических методов и асептических процессов наполнения.	Федотов А. Е.
<i>17 февраля, среда</i>		
09.00 – 10.30	Основы технологии чистоты. Классификация чистых помещений по Fed. Std 209D, ГОСТ ИСО 14644-1 и GMP. Принципы построения чистых помещений.	Федотов А. Е.
10.30 – 10.45	Перерыв	
10.45 – 12.00	Фильтры очистки воздуха. Требования к чистым помещениям в производстве лекарственных средств, в электронной, космической промышленности, больницах и др.	Федотов А. Е.
12.00 – 12.45	Обед	
12.45 – 14.15	Методы получения воды очищенной, для инъекций и деионизованной. Распределение и хранение воды.	Ломая Татьяна Леонидовна, зам. директора ЗАО «Медиана-фильтр»
14.15 – 14.30	Перерыв	
14.30 – 16.00	Проектирование производств. Состав проекта. Задание на проектирование и технические условия. Стадии разработки и согласование проектов. Концепция (принципиальные решения) проекта. Технологический раздел – основа проекта.	Якухина Вера Дмитриевна, главный технолог ООО «Инвар-проект»
16.00 – 16.15	Перерыв	
16.15 – 17.30	Практические примеры планировочных решений. Аттестация проектов. Типичные ошибки при проектировании. Особенности проектирования производств в различных отраслях.	Якухина В. Д.
<i>18 февраля, четверг</i>		
9.00 – 10.30	Конструкции чистых помещений. Отделочные работы. Монтаж чистых помещений. Протоколы чистоты.	Капусняк Владимир Анатолевич, рук. проектного бюро ООО «Инвар-проект»
10.30 – 10.45	Перерыв	
10.45 – 12.00	Системы вентиляции и кондиционирования. Испытания (аттестация) чистых помещений.	Федотов А. Е.
12.00 – 12.45	Обед	
12.45 – 14.15	Экономия энергии в чистых помещениях. Эксплуатация чистых помещений. Гигиена и поведение персонала. Уборка чистых помещений. Счетчики частиц в воздухе и другие приборы контроля чистых помещений.	Федотов А.Е.
14.15 – 14.30	Перерыв	
14.30 – 16.00	Одежда для чистых помещений. Порядок переодевания при входе в чистые помещения. Подготовка технологической одежды. Прачечные. Счетчики частиц в парентеральных растворах. Анализаторы общего органического углерода в воде. Контрольная работа в форме теста.	Якухина В. Д. Федотов А.Е.
16.00 – 17.00	Участникам семинара, посетившим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICSEB (International Cleanroom Educational Board – Международный Совет по обучению в области чистых помещений). Вручение свидетельств	

Учебный семинар по технике чистых помещений

Москва, 17 – 18 февраля 2016 г.

Семинар проводится ООО «Инвар-проект» на методической основе АСИНКОМ.

АСИНКОМ и ООО «Инвар-проект» аккредитованы Международным советом по обучению в области чистых помещений – ICEB. Участникам семинара, посетившим все лекции и ответившим правильно не менее чем на 75 % контрольных вопросов, будет выдано свидетельство с логотипом ICEB, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICEB <http://www.iccs.net/index.php/iceb/courses> и АСИНКОМ (при согласии участника).

Будут рассмотрены актуальные вопросы техники чистых помещений, в том числе:

- классификация и принципы построения чистых помещений, основные стандарты;
- проектирование производств с чистыми помещениями, типичные ошибки;
- монтаж чистых помещений, протоколы чистоты;
- фильтры очистки воздуха;
- системы вентиляции и кондиционирования;
- испытания чистых помещений;
- эксплуатация чистых помещений;
- экономия энергии в чистых помещениях;
- приборы контроля чистоты воздуха и жидкостей;
- подготовка воды.

Преподавание ведут специалисты, имеющие многолетний опыт разработки нормативных документов, проектирования, строительства и испытаний чистых помещений в различных отраслях.

Участникам семинара будут выданы:

- книга А. Е. Федотова «Чистые помещения», 2015 г.;
- ГОСТ ИСО 14644-1–2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистых помещений»;
- ГОСТ Р ИСО 14644-3–2007 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний»;
- материалы к лекциям;
- журналы «Технология чистоты».

Стоимость участия одного человека 23 000 руб. без экзамена на сертификат ICEB, с экзаменом – 28 000 руб., независимо от его результата.

Счет или Договор высылаются по запросу.

Заявку на участие в семинаре просим направлять по электронной почте: mail@asincom.info.

В заявке следует указать: фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, телефон, факс и адрес электронной почты.

Место проведения семинаров: г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, Институт «Биохиммаш», (станция метро «Войковская»). Схема проезда высылается после оплаты.

При отказе от участия в семинаре после 09.02.2016 г. оплаченная сумма не возвращается.

ООО «Инвар-проект» проводит аттестацию проектов производств с чистыми помещениями, включая разделы:

- технологический;
- вентиляция и кондиционирование;
- конструкции чистых помещений.



Производство оборудования для систем вентиляции и кондиционирования

Продукция завода «Арктос» для «чистых помещений»

Фильтр Бактерицидной Обработки

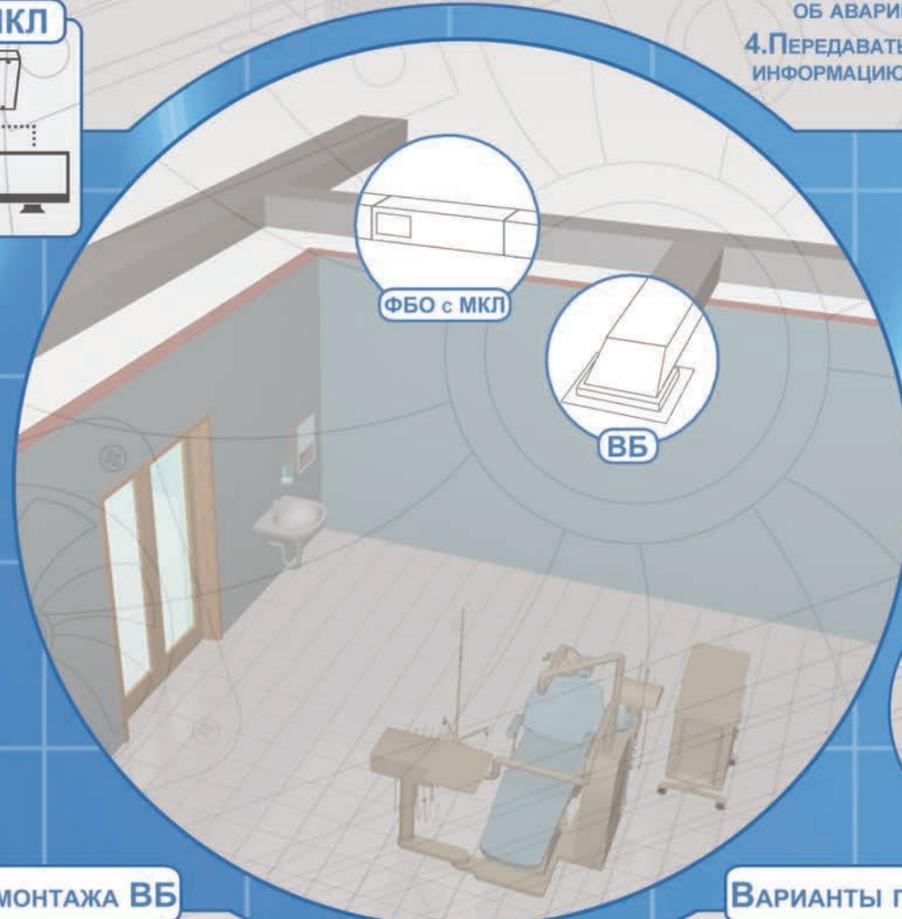


Модуль Контроля Ламп

для ФБО позволяет:

1. Контролировать работоспособность ламп без необходимости вскрытия ФБО
2. Отслеживать рабочий ресурс ламп
3. Информировать об аварийных ситуациях
4. Передавать на компьютер информацию о работе ФБО

МКЛ



ФБО с МКЛ

ВБ

Клапан Воздушный Герметичный КВГ



ВАРИАНТЫ МОНТАЖА ВБ



ВАРИАНТЫ ПАНЕЛЕЙ ВБ

ВБ Воздухораздающие Блоки



ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

Проектирование и строительство:

- Проектирование промышленных производств в соответствии с требованиями GMP и ISO
- Проектирование чистых помещений для медицинских учреждений (операционные блоки, палаты интенсивной терапии, родильные залы)
- Строительство чистых помещений "под ключ"
- Подбор и шеф-монтаж технологического оборудования в соответствии с заданием заказчика



Производство оборудования для чистых помещений:

- Ламинарные боксы
- Вытяжные шкафы
- Потолочные фильтроблоки

