

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 1/2023

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

АО «ГенТерра» — лидер в области чистых технологий

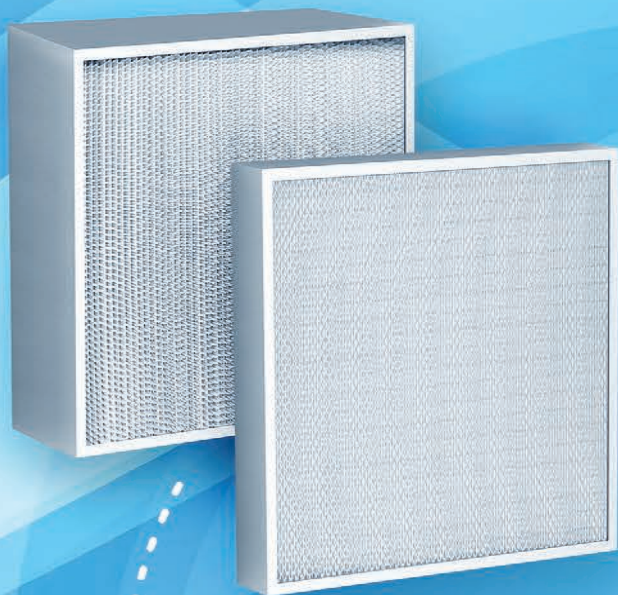


**Производство в АО «ГенТерра»
по стандартам GMP**

TECHNOLOGY OF CLEANLINESS
The magazine of the Association of Engineers
for Microcontamination Control
(ASENMCO)



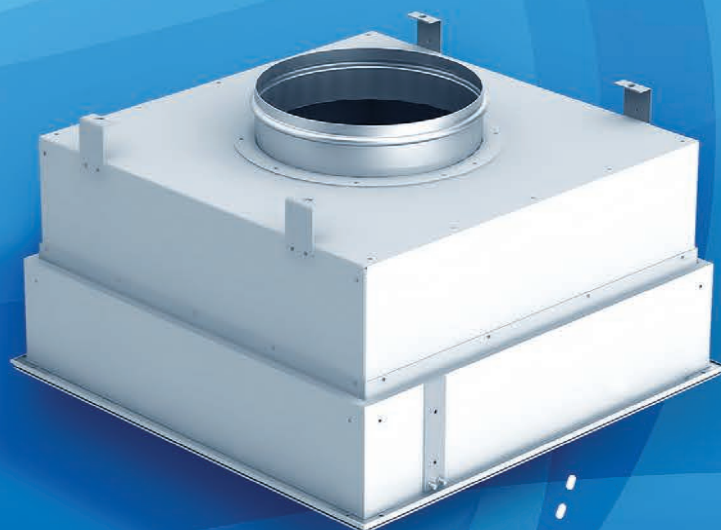
Фильтр ТОВАРКОВО



• ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ФИЛЬТРЫ
ОЧИСТКИ ВОЗДУХА HEPA, HEPA И ULPA

• ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ МОДУЛИ (ФВМ)

- ПОТОЛКИ ПОДВЕСНЫЕ МОДУЛЬНЫЕ
- СТЕНОВЫЕ ОБЛИЦОВОЧНЫЕ ПАНЕЛИ
 - СВЕТИЛЬНИКИ ДЛЯ ЧПП
 - ЛОКАЛЬНЫЕ ЧИСТЫЕ ЗОНЫ
- ФИЛЬТРУЮЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОЧИСТКИ ЖИДКОСТЕЙ



• ПОТОЛОЧНЫЕ
ВОЗДУХОРАСПРЕДЕЛИТЕЛИ
С HEPA ФИЛЬТРАМИ



АО „Фильтр“

249855, Калужская обл., Дзержинский район,
п. Товарково, Промышленный мкр., д. 1

www.ftov.ru

Тел./факс: (48434) 4-10-10, 4-10-00
e-mail: filtr@ftov.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия, находящиеся
на информационном обслуживании
в АСИНКОМ 2

О конференции АСИНКОМ
16 мая 2023 г. 3

ОТ РЕДАКТОРА

Год прошедший, год наступивший..... 4

ФИЛЬТРЫ

Предисловие редактора
к статье У. Уайта..... 6

У. Уайт. Контроль фильтров на утечку
с помощью счетчиков частиц 8

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Сергеева О. В., Челкин А. А. Что такое
РНК терапия и почему нам нужны
биотехнологические компании? 17

НОВЫЕ СТАНДАРТЫ

ГОСТ Р ИСО 14644-14 21

ГОСТ Р ИСО 14644-16 27

ОБУЧЕНИЕ

Семинары по GMP и чистым
помещениям 32

INFORMATION

Companies
on ASEMCO
information services 2

About the ASEMCO Conference
on 16th May 2023 3

FROM THE EDITOR

Last year, current year 4

FILTERS

Editor's preface to the W. Whyte's
article 6

W. Whyte. Filter leak testing
with an LSAPC 8

NEW TECHNOLOGIES

Sergeeva O.V., Chelkin A.A. What is
RNA therapy and why do we need biotech
companies? 17

NEW STANDARDS

GOST R ISO 14644-14 21

GOST R ISO 14644-16 27

TRAINING

GMP and Cleanroom
seminars 32

*Редакция приглашает специалистов
публиковать свои статьи на актуальные темы
по проблемам правил GMP и техники
чистых помещений.*

*Приглашаем поставщиков оборудования
и конструкций, проектные и конструкторские фирмы
размещать рекламу на страницах журнала.*

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2023 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «АРКТОС»	196240, Россия, г. Санкт-Петербург, 6-й Предпортовый проезд, д. 4 Т. (812) 329-53-68, (812) 324-70-08 contact@arktos.ru, www.arktoscomfort.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ООО «Строительно-Монтажная Компания «Артель»	390026, г. Рязань ул. Стройкова д. 37, 141070, г. Королёв ул. Ленина д.10/6 офис 25 Т. 8 800 222 68 86, info@zastrovy.ru, www.artelcr.ru	Проектирование и строительство промышленных зданий и производств любой сложности с гарантией конечной цены. Проектирование и строительство чистых помещений любой сложности. Проектирование и строительство легкосбрасываемых конструкций
ООО "Балтфармацевтика"	238420, Калининградская обл., г. Багратионовск, ул. Коммунальная, д. 2 Т. (4012) 310-369 info@ecobaltic.com, www.ecobaltic.com	Производство фармацевтической продукции. Управляющая компания индустриального парка «Экобалтик»
ООО "Балтинжиниринг"	197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, лит. А, ком. 202 (ч.п. 1-Н) Т. (812) 320-03-53 info@baltengineering.com, www.baltengineering.com	Технологическая проектная и инженеринговая компания. Компания создана для разработки технологий химического синтеза «под ключ», проектной документации для фармацевтических, химических и пищевых производств. Особое направление компании – разработка микрореакторных технологий, проектирование и поставка автоматизированных микрореакторных установок
ООО «ВИК – здоровье животных»	140051, Московская обл., Люберецкий р-н, пос. Красково, Егорьевское шоссе, д. 3А Т. (495) 777-60-85, ф. (495) 221-06-17 info@vicgroup.ru, www.vicgroup.ru	Разработка и производство ветеринарных препаратов
ГК Воздушные фильтры ООО «Фильтрационные Технологии»	Адрес для получения корреспонденции: 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр. 2 Т. (495) 789-82-20, office@filters.ru, www.filters.ru	Производство фильтров очистки воздуха, оборудования для систем вентиляции и кондиционирования, монтаж, сервис
ООО «ВОСТОК ПОСТ» Аналитический центр валидации и измерений	456320, Челябинская обл., г. Миасс, Тургоясское шоссе, д. 3/21-1 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, чистых зон и чистых помещений, проверка боксов микробиологической безопасности на защитную эффективность, замена фильтров и ремонт боксов
ООО «ФЗ Иммунолекс»	105318, г. Москва, ул. Мироновская, д. 33, стр. 27 Т. (495) 739-52-97, (495) 739-52-03, ф. (495) 234-46-99 info@derinat.ru	Производство лекарственных средств
ООО «ИНФАМЕД К»	238420, Калининградская обл., Багратионовский р-н, г. Багратионовск, ул. Коммунальная, д. 12 Т. (4012) 31-03-66, secretary@infamed-k.ru	Производство лекарственных средств
АО НПК «Медиана-Фильтр»	105318, г. Москва, ул. Ткацкая, д. 1 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
АО «МедСил»	141018, МО, г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, 41А телефон: 8 (495) 760-03-80 E-mail: info@medsil.ru	Разработка и производство изделий из силиконовой резины и других полимерных материалов для применения в медицине, пищевой, электротехнической промышленности, строительстве и других областях
ООО «МОДУЛЬ»	603122, Нижегородская обл., г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 199, оф. 31 Т. (831) 262-11-30, доб. 1 info@cleanmodule.ru, www.cleanmodule.ru	Комплексы чистых помещений от идеи до готового производства - Фармацевтический инжиниринг; - Генеральный подряд на объекты с КЧП; - Генеральное проектирование; - Производство ограждающих конструкций; - Создание инженерной инфраструктуры; - Обвязка ТХ - оборудования
ФБУ «Липецкий ЦСМ»	398017, Россия, Липецкая обл., г. Липецк, ул. И. Г. Гришина, 9а, 8(4742)567505, 89202478290, https://48.csmrst.ru	Измерения, исследования, испытания: - боксов микробиологической безопасности I, II, III класса; - чистых помещений и чистых зон, изолирующих устройств; ламинарных боксов (укрытий), перчаточные боксы, изоляторов, минюкружей, герметичных устройств; - системы вентиляции зданий и сооружений
ООО НПП «Технофильтр»	600016, г. 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
ООО «Чистые технологии»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д.10, стр. 1, офис 507 Т. (495) 777-72-31 admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru	Проектирование производств с чистыми помещениями. Поставка оборудования для чистых помещений
ООО «Фарматехнолджи», входит в Группу компаний Long Sheng Pharma	121357, г. Москва, Верейская ул, дом 17, пом. 315. +7 (495) 374-57-45 lshl.info@lshl.ru www.ru.longshengpharma.com	Генеральный проектировщик и генеральный подрядчик промышленных предприятий любой сложности. Строительство и монтаж чистых помещений «под ключ», а также комплексное оснащение производств технологическим оборудованием. Проектирование, производство и монтаж систем чистых сред и приготовления растворов
АО «Фильтр»	249855, Калужская обл., Дзержинский р-н, пос. Товарково, Промышленный мкр., д. 1 Т/ф. (48434) 4-10-10 filtr@ftov.ru, glb@ftov.ru, 41010@ftov.ru, www.ftov.ru	Производство воздушных фильтров, фильтрующих элементов и оборудования для очистки жидкостей, а также элементов ограждающих конструкций чистых помещений
ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2 (499) 519-13-99 folter@folter.ru, www.folter.ru	Производство воздушных фильтров для чистых помещений, и пылеуловителей любых классов чистоты и различных областей применения

О конференции АСИНКОМ 16 мая 2023 г.

Исх. № 25 от 20.03.2023

НОВОЕ в области чистых технологий и правил *GMP*

Уважаемые коллеги!

16 мая 2023 г. в Москве состоится очередная 32-я конференция АСИНКОМ, на которой будут рассмотрены актуальные вопросы технологии чистоты и правил GMP.

В программе конференции:

- **Новое приложение 1 к правилам GMP ЕС;**
- Проект ГОСТ Р «Изделия медицинские. Требования к производству» (GMP для медицинских изделий);
- Новые стандарты на чистые помещения;
- Подготовка воды для производства лекарственных средств и медицинских изделий;
- Особенности применения лабораторных весов в условиях чистых помещений, фирма Сарториус;
- Клеточные технологии (опыт производство олигонуклеотидов);
- Фильтры очистки воздуха;
 - Опыт создания, испытаний и эксплуатации чистых производств;
 - другие доклады и сообщения по запросам участников.

Участникам конференции выдаются:

- перевод на русский язык новой редакции приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к правилам GMP ЕС (от 22.08.2022 г.), pdf формат;
- ГОСТ Р ИСО 14644-14-2023 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 14. Оценка пригодности оборудования к использованию по концентрации аэрозольных частиц», pdf формат;
- ГОСТ Р ИСО 14644-16-2023 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 16. Энергоэффективность чистых помещений и устройств очистки воздуха», pdf формат;
- журнал «Технология чистоты» № 1/2023;
- доклады на конференции.

Стоимость участия в конференции:

	Стоимость участия одного чел., тыс. руб., при оплате	
	До 30 апреля 2023 г.	После 30 апреля 2023 г.
Для предприятий, находящихся на информационном обслуживании в АСИНКОМ	1 чел. – бесплатно, остальные по 5,0 .	7,0
В остальных случаях	8,0	12,0

Отдельно может быть заказана книга «Чистые помещения 2021», 10,0 тыс. руб.
Предоплата 100 %, без НДС. Докладчики участвуют бесплатно.

Заявки на участие в конференции просим направлять на адрес mail@asincom.info или по телефону +7 (495) 777-72-31.

Президент АСИНКОМ

А. Е. Федотов

ГОД ПРОШЕДШИЙ, ГОД НАСТУПИВШИЙ



**Федотов А.Е.,
президент АСИНКОМ,
директор ООО «Чистые технологии»,
доктор техн. наук**

2022 г. – основные события. Год отмечен рядом значимых событий в области техники чистых помещений и правил GMP.

Международные события

Наиболее важным явилось утверждение в Евросоюзе новой **редакции приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств»** к правилам GMP ЕС. Подробный анализ ему дан в журнале № 4/2022.

В отношении чистых помещений его можно назвать *«Шаг вперед, два шага назад»*. Введен ряд абсурдных требований, противоречащих науке и здравому смыслу. Никто, кроме нас, не оценивает «за и против» этого документа, не анализирует его суть. Начался бум публикаций, семинаров и конференций, которые на разные лады повторяют текст приложения под видом обучения работ-

ников предприятий. И это несмотря на ряд наших публикаций в Европе и Америке, которые привлекли внимание общественности и не могли остаться незамеченными комиссией ЕС.

Идет новая волна семинаров, консультаций, валидаций, махинаций и прочих действий в бизнесе взимания денег с предприятий под флагом заботы о качестве.

Что можем сделать мы?

У нас есть только одно средство – гласность, публикация аналитических статей, выступления на различных форумах с целью показать несостоятельность и догматизм комиссии ЕС по GMP в плане требований к чистоте воздуха (пресловутый порог 5,0 мкм и др.), противоречащих основам методологии испытаний и текущего контроля. Причем показать так, чтобы не понять смысл было невозможно.

Это приложение будет

введено в России и ЕАЭС. Те, кто займется этой работой, должны понимать, что совсем необязательно дословно повторять всю глупость, идущую к нам извне. Пора вспомнить о собственном достоинстве.

Разработка стандартов

Согласно Программе национальной стандартизации (ПНС 2022) разработаны и подготовлены к утверждению в 2023 проекты:

- ГОСТ Р «Медицинские изделия. Требования к производству» - наиболее значимое событие в нашей области;

- ГОСТ Р ИСО 14644-14-2023 «Чистые помещения и связанные с ним контролируемые среды. Часть 14. Оценка пригодности оборудования к использованию по концентрации аэрозольных частиц»

- ГОСТ Р ИСО 14644-16-2023 «Чистые помещения

и связанные с ним контролируемые среды. Часть 16. Энергоэффективность чистых помещений и устройств очистки воздуха.

Наши выступления за рубежом

24 августа 2022 года президент АСИНКОМ выступил с докладом **по анализу рисков** на выставке/конференции АСНEMA во Франкфурте. К сожалению, это единственный факт участия специалиста из России на форуме такого уровня. Наш официоз, по-прежнему в стороне.

Опубликована статья в журнале *“Cleanroom Technology”*, объясняющая смысл и заблуждения классификации чистых помещений по ИСО 14644-1 и требований приложения 1 к GMP ЕС. Перевод статьи дан в «Технологии чистоты» № 2/2022.

Информационное обслуживание

В течение многих лет ряд ведущих организаций в области чистых помещений находится на информационном обслуживании в АСИНКОМ. Перечень их приведен на стр. 2 журнала. Мы благодарим эти организации за материальную и моральную поддержку. Годовой взнос – 15,0 тыс. руб. – величина

незначущая для отдельной фирмы, но в общем итоге она позволяет покрывать часть наших расходов. Главное же в другом: нам нужна поддержка, нам нужна реакция специалистов, обратная связь. Без этого правильно строить работу нельзя.

Конференция

Отличие конференции АСИНКОМ от учебного семинара в том, что на ней дается новое, организации и специалисты могут выступить с докладами и сообщениями, приветствуются дискуссии.

Учебные семинары

Проведены пять семинаров по GMP и технике чистых помещений в Москве и выездной семинар на фирме «Ангарострой».

Журнал

Издано четыре номера журнал «Технология чистоты».

Планы на 2023 г.

Стандарты

Намечено принятие трех стандартов, проекты которых разработаны в 2022 г. (см. выше).

Планом национальной стандартизации ПНС 2023 предусмотрена разработка проектов двух стандартов:

- ГОСТ Р «Высокоэффективные фильтры очистки воздуха (ЕРА, HEPA и ULPA). Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка» взамен ГОСТ Р ЕН 1822-1-2010 в связи с введением в ЕС стандарта EN 1822-1-2019;

- ГОСТ Р «Получение, хранение и распределение воды для фармацевтических целей. Вода очищенная и вода для инъекций», разработчик АО «НПК «Медиана-фильтр».

Информационное обслуживание

Предприятиям, находящимся на информационном обслуживании будут предоставлены проекты стандартов и утвержденные в 2023 г., утвержденные ГОСТы нашей разработки до их официальной публикации (см. ниже).

Конференция

Очередная конференция АСИНКОМ состоится 16 мая 2023 г. в Москве.

Семинары

Намечено проведение семинаров с учетом принятия новых стандартов и правила получения новых знаний в нашей области.

План семинаров – на сайте www.asincom.info.

Предисловие редактора к статье У. Уайта

Ниже приводится статья известного специалиста в области чистых помещений д-ра Уильяма Уайта из университета Глазго. Статья дает подробные пояснения к методу контроля целостности высокоэффективных фильтров (HEPA и ULPA), установленных в месте эксплуатации, методом сканирования по п. В.7.3 стандарта ИСО 14644-3:2019 (ГОСТ Р ИСО 14644-3-2020 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний»).

Текст стандарта ИСО изложен неясно. Стандарт не дает четкого определения области применения метода, из-за чего создается иллюзия его применимости для всех случаев испытаний фильтров в месте эксплуатации. Это приводит к недоразумениям при попытках применения стандарта.

Статья служит хорошим методическим материалом для понимания метода сканирования, но не ставит вопрос: всегда ли этот метод применим?

Попробуем в этом разобраться.

Область применения метода

Метод сканирования по ИСО 14644-3 направлен на поиск мест утечек (проскока частиц) в фильтре, т. е. определения локальной эффективности.

Требования к локальной эффективности фильтра установлены стандартом EN 1822-1 (ГОСТ Р EN 1822-1, но ИСО 14644-3 не привязан к стандарту EN, что создает трудности. Объяснением могут служить противоречия в классификации фильтров в США и Европе. Из-за этого международный (глобальный) стандарт ИСО становится не вполне

понятным, что требует особых пояснений, которых нет.

ИСО 14644-3 ограничивается контролем только *локальной эффективности* фильтров. В то же время все фильтры HEPA, HEPA и ULPA характеризуются также *интегральной эффективностью*. Об интегральной эффективности в стандарте нет ни слова. Но требования к локальной эффективности установлены только для фильтров H13-H14 и U15-U17, а для фильтров E10 - E12 локальная эффективность не проверяется совсем (EN 1822-1). Следовательно, для проверки целостности установленных фильтров E12, которые применяются широко, стандарт ИСО не дает никаких указаний.

Вопрос открыт.

Элементы крепления фильтра

ИСО 14644-3 дает методику испытания целостности установленной системы фильтрации (п. В. 7.3.), т.е. речь идет не только о самом фильтре, но и об элементах его крепления. Однозначно ли решение этой задачи?

– Нет, не однозначно. В ряде конструкций систем фильтрации между рамой фильтра и распределителем воздуха есть паз. Условия контроля целостности для фильтровального материала и для паза различаются в принципе: от фильтровального материала идет односторонний (ламинарный) поток воздуха, в пазу – поток является неодносторонним (турбулентным). Эта особенность в стандарте не учтена, что приводит к конфликтам между подрядчиком и заказчиком на этапе сдачи чистых помещений, порой к острым конфликтам.

Вопрос открыт снова.

Подробно проблема рассмотрена в статьях Кадомцева Г. М. и Лисицы Д. П. в журнале № 3/2022 и Й. Касуса, № 4/2022.

Критерий наличия утечки P_L

Критерием наличия утечки является максимально допустимый проскок P_L . В таблице В.3 ИСО 14644-3 величина P_L равна 0,01%, без указания, откуда эту величину следует брать. В ряде случаев пользователи применяют значение 0,01 % для любых классов фильтров. Но для фильтров H13 и для U17 эффективность различается на 5 порядков (!).

Скорость сканирования

В ИСО 14644-3 уделено много внимания расчету скорости сканирования. Но точность ее имеет смысл только при автоматическом сканировании. При ручном сканировании высокая точность невозможна. Есть смысл только говорить о скорости «примерно 5 см/с» или др., не отвлекаясь на математические выкладки.

В ИСО 14644-3 присутствуют еще две догмы, на которые обычно внимания не обращают. Это изокинетический отбор проб и распределение Паруссона.

Изокинетический отбор проб

ИСО 14644-3 требует изокинетического отбора проб воздуха.

Что это такое?

При изокинетическом отборе скорость отбора проб (в пробоотборнике) равна скорости потока воздуха в точке отбора проб (вне пробоотборника).

Если это условие не выполняется, то счет проб будет неточным.

Вопрос: важен ли учет изокинетичности для всех размеров частиц, или есть оправданные границы?

Ответ: влияние изокинетичности резко зависит от размеров частиц. Оно становится заметным для частиц с размерами $\geq 5,0$ и даже $10,0$ мкм. Для частиц с размерами 1 мкм оно пренебрежимо мало, а для еще меньших частиц – ничтожно.

Но размер частиц контрольного аэрозоля при сканировании фильтров составляет примерно $0,4 - 0,5$ мкм. Для них разговоры об изокинетичности бессмысленны. Следует также иметь в виду, что погрешность счетчиков частиц составляет $\pm 20\%$.

На что отвлекается наше внимание?

Распределение Пуассона

Концентрация частиц в воздухе относится к случайным величинам. Такие величины описываются законами распределения, причем законами очень разными для разных случайных величин.

Наиболее широко применяются закон Пуассона (экспоненциальный закон) и нормальный закон.

Почему наиболее широко?

Потому, что многие реальные случайные величины подчиняются им и это доказано экспериментами?

Нет, ни в коем случае. Эти законы, особенно Пуассона, очень удобны для построения математических выкладок. Господа математики создали Гималии гор бумаги с вариациями на тему применения законов для

разных случаев без доказательства их справедливости, основываясь лишь на **допущениях**. Об этом внятно не говорится и практики принимают допущение за истину, за чистую монету.

Автор обратил внимание на это еще в аспирантуре и поставил задачу оценить, как влияет ошибка (или допущение) в законе распределения на результат, моделируя разные процессы на вычислительной машине.

Оказалось, что отклонение может быть в несколько раз, даже на порядки.

Это не приемлемо. Произвольное допущение какого-либо закона распределения дает иллюзию обоснованности, а в действительности дезориентирует практиков. Лучше честно, исходя из опыта, применить поправочный коэффициент, коэффициент запаса или другой подход на основе здравого смысла.

В отношении концентрации частиц никакой статистики, подтверждающей обоснованность применения закона Пуассона, нет. Скорее наоборот. Теоретически закон Пуассона распространяется на случаи редких событий при большом числе испытаний. Эта модель совершенно не подходит к описанию концентрации частиц. Она лишь создает иллюзию «научности». Нам это не нужно.

Итоги:

- задача испытаний фильтров на месте эксплуатации не проста и неоднозначна;
- стандарт ИСО 14644-3 решает ее лишь частично и то с оговорками;
- нужен внятный и пригодный для практического применения метод (стандарт),

который учитывал бы все возможные случаи.

Такой метод есть. Он приведен в книге «Чистые помещения» Федотова А. Е., 2021 г., п. 11.6, и в изданиях 2015 и 2003 г. г.

Вероятно, возможны и другие подходы.

Приглашаем специалистов к обсуждению.

Фотометры

Основные отличия метода с использованием фотометров от счетчиков частиц:

1. Фотометр оценивает массовую концентрацию частиц в воздухе в мг/м³, а классификация по ГОСТ Р ЕН 1822-1 для изготовителей основана на контроле счетной концентрации частиц. В результате испытания на заводе изготовителе и на месте эксплуатации не сопоставимы.

2. Метод фотометра более рискован. Он применяется только в случаях, когда оседание контрольного аэрозоля на фильтрах или стенках воздухопроводов при проведении испытаний неопасно для продукции, процессов и/или персонала внутри чистого помещения или чистой зоны.

Почему же явно устаревший метод фотометра аэрозолей кощует из стандарта в стандарт? Ответ прост: этот метод освоен давно, раньше счетчиков частиц. Многие зарубежные фирмы оснащены фотометрами и препятствуют изъятию его из нормативных документов, несмотря на то, что метод устарел и небезопасен.

**Федотов А. Е.,
главный редактор журнала
«Технология чистоты»**

Контроль фильтров на утечку с помощью счетчиков частиц

Filter leak testing with an LSAPC

У. Уайт (W. Whyte)

LSAPC – Light Scattering Air-borne Particles Counter – счетчик аэрозольных частиц, работающий на принципе рассеяния света.

В русском тексте аббревиатура LSAPC заменена на термины «счетчик частиц, счетчик» для простоты, понимая, что имеется в виду счетчик аэрозольных частиц, работающий на принципе рассеяния света.

Реакция «Технологии чистоты» благодарит автора статьи д-ра У. Уайта и редактора журнала *“Clean Air and Containment Review”* Дж. Найджера (Великобритания), в котором она опубликована, за любезное разрешение на перевод и публикацию статьи.

Предисловие редактора журнала CASCR

Это третья статья в краткой серии фрагментов из книги Билла Уайта *“Cleanroom Testing and Monitoring”*. Приложение D о контроле фильтров с помощью счетчиков частиц LSAPC публикуется с любезного разрешения автора - Билла Уайта, издателя - *Euromed Communications* и владельца права на копирование (copyright) - *Cleanroom Testing and Certification Board – International (CTCB-I)**. Публикация этих фрагментов ставит целью дать представление читателям о содержании и глубине книги, которая рекомендована как полное руководство и важный справочник для инженеров по испытаниям, эксплуатации и проектированию чистых помещений, для тех, кто задает требования к ним и для всех, кто связан с чистыми помещениями.

Обычно высокоэффективные фильтры испытываются с помощью фотометров согласно ИСО 14644-3:2019. Метод испытаний приведен в главе 8 книги (опубликован также в CASCR47). Метод с использованием счетчика частиц (LSAPC) также приведен в ИСО 14644-3:2019, но он труден для понимания. Отчасти из-за этого, и отчасти из-за того, что он требует дополнительных действий, метод не используется или используется неправильно. Приложение D написано с целью дать ясное и краткое пояснение, чтобы метод был менее трудным для использования.

Редактор

Приложение D: Испытания фильтров на утечку с помощью LSAPC

Производитель выполняет испытания высокоэффективных фильтров для подтверждения их интегральной (общей) эффективности и подтверждения отсутствия утечек выше допустимых для

данного класса фильтра. Эта испытания проводятся по ИСО 29463 [1] или EN 1822 [2]. Эти методы рассматриваются в главе 3. После испытания фильтры отгружаются заказчику для монтажа.

Далее выполняется проверка на отсутствие утечек, появившихся при транспортировании и монтаже. Эта проверка выполняется путем подачи контрольных частиц в воздух, идущий к фильтру, и далее сканированием фильтровального материала, рамы, уплотнений и распределителя воздуха со стороны чистого помещения, чтобы установить место утечки, через которое воздух, не прошедший фильтр, поступает в чистое помещение. На месте установки выполняется также периодический контроль высокоэффективных фильтров в течение периода их эксплуатации, чтобы убедиться в отсутствии появления утечек.

Утечки в высокоэффективных фильтрах могут быть обнаружены с помощью фотометра по методу, приведенному в главе 8. На фильтровальную систему подается контрольный аэрозоль, генерируемый одной из жидкостей (глава 8). Испытания проводятся при работающей системе вентиляции, и контрольные частицы жидкости могут осаждаться на фильтровальном материале и приточных воздуховодах и проникать в чистое помещение в течение некоторого времени после начала производства. Это может привести к проблеме с загрязнениями в полупроводниковой промышленности и в других аналогичных отраслях. Чтобы этих проблем не было, используются инертные частицы, например, латексные сферы полистирола (polystyrene latex spheres - PLSS, которые подаются на фильтр. Утечки обнаруживаются с помощью счетчика частиц, работающего на принципе рассеяния света (LSAPC), вместо фотометра. Метод LSAPC может использоваться с теми же контрольными аэрозолями, что и для фотометра, если загрязнение ими не представляет проблемы.

D.1 Локализация места утечки в фильтровальной системе с помощью метода LSAPC

Метод LSAPC для обнаружения мест утечек в системе с высокоэффективными фильтрами приведен в ИСО 14644-3:2019. Впервые он был предложен Брюсом МакДональдом (Bruce McDonald) [38]. Его метод был включен в Рекомендации 34 IEST (Recommended Practice 34) [6] и затем существенно изменен в ИСО 14644-3:2005 и ИСО 14644-3:2019 [9].

Метод LSAPC выполняется в два этапа. На первом этапе проводится сканирование фильтровальной системы пробоотборником, соединенным со счетчиком аэрозольных частиц, чтобы обнаружить потенциальные утечки. На втором этапе проводится исследование потенциальной утечки при стационарном (неподвижном) пробоотборнике у места утечки. Выполняется счет числа частиц, прошедших через фильтр, в течение заданного периода времени. Если это число больше заранее определенного предела, то делается заключение, что в данном месте есть утечка.

Этап 1 – Сканирование фильтра

Чтобы найти потенциальную утечку в фильтровальной системе с помощью счетчика частиц, следует подать на фильтр аэрозоль с заданной концентрацией контрольных частиц и сканировать лицевую поверхность фильтра пробоотборником счетчика частиц (рис. D1). Метод сканирования аналогичен методу фотометра, рассмотренному в главе 8, к которой можно обращаться для справки. Потенциальная утечка обнаруживается счетчиком, если число частиц превышает предел (рассмотрено далее в этой главе).



Рис. D.1 Сканирование лицевой поверхности фильтра для обнаружения утечки

Этап 2 – Стационарные измерения

На втором этапе испытаний следует подтвердить, является ли обнаруженная потенциальная утечка действительной утечкой. Для этого следует держать пробоотборник неподвижно у места потенциальной утечки в течение заданного времени. Если счет частиц превышает вычисленное

значение по рассматриваемому ниже методу, то подтверждается, что утечка имеет место в действительности.

Чтобы определить утечку в системе фильтрации, нужно учесть следующие переменные:

- Скорость отбора проб счетчиком частиц;
- Размеры пробоотборника;
- Скорость сканирования пробоотборником лицевой поверхности фильтра;
- Значение проскока частиц, при превышении которого считается, что имеет место потенциальная утечка;
- Тип контрольного аэрозоля;
- Число обнаруженных счетчиком контрольных частиц, которое указывает на утечку.

D.2 Значения переменных, необходимых для вычислений

Рассмотрим выше перечисленные переменные и их значения, необходимые для вычислений:

(а) Скорость отбора проб счетчиком частиц, QVS

Типичные счетчики частиц имеют скорость отбора проб 28,3 л/мин (0,000472 м³/с). Это стандартная величина, используемая в ИСО 14644-3:2019. Счет также должен считать частицы с размерами ≥ 0,3 мкм.

(б) Размеры пробоотборника, Dp

Пробоотборник, используемый для сканирования фильтров и стационарных измерений, должен иметь правильные размеры, чтобы проба воздуха более или менее точно позволяла определить концентрацию частиц, прошедших место утечки. Условием для хорошей пробы является равенство скоростей воздуха в пробоотборнике и вне его, т. е. у лицевой поверхности фильтра. Такой вид отбора проб называется изокинетическим и рассматривается более подробно в приложении G. На практике эти скорости вряд ли будут равными и ИСО 14644-3:2019 допускает отклонение скорости воздуха в пробоотборнике в пределах ±20% от скорости воздуха у лицевой поверхности фильтра.

ИСО 14644-3:2019 рекомендует два стандартных размера пробоотборника:

Прямоугольный пробоотборник

Такой пробоотборник часто называют «хвост рыбы», см. рис. D.1. Он имеет входное отверстие с размерами 8 см x 1 см и его размер в направлении сканирования равен 1 см. Площадь входного отверстия равна 8 см² (0,0008 м²). Скорость воздуха на входе пробоотборника при скорости отбора проб счетчиком частиц 28,3 л/мин (0,000472 м³/с) может быть определена как:

$$\text{Скорость воздуха на входе пробоотборника (м/с)} = \frac{\text{скорость отбора пробы (м}^3\text{/с)}}{\text{площадь отверстия пробоотборника (м}^2\text{)}} = \frac{0,000472 \text{ (м}^3\text{/с)}}{0,0008 \text{ (м}^2\text{)}} = 0,59 \text{ м/с.}$$

Такой прямоугольный пробоотборник обеспечит наилучшие условия отбора проб при скорости воздуха у лицевой поверхности фильтра 0,59 м/с. Но с учетом допустимого отклонения $\pm 20\%$ допустимый диапазон скоростей воздуха будет в пределах от 0,47 м/с до 0,71 м/с.

Круглый пробоотборник

Такой пробоотборник имеет диаметр 3,6 см. Но номинальный размер в направлении сканирования D_p не равен этому диаметру. Согласно ИСО 14644-3:2019 он равен 2,54 см. Для скорости отбора проб 28,3 л/мин. (0,000472 м³/с) скорость воздуха на входе пробоотборника равна 0,46 м/с и допустимый диапазон скоростей воздуха будет в пределах от 0,37 м/с до 0,55 м/с.

Значительная часть выпускаемых высокоэффективных фильтров работают при скоростях воздуха 0,45 м/с и оба стандартных пробоотборника пригодны для использования.

Однако некоторые высокоэффективные фильтры предназначены для работы при больших скоростях у лицевой поверхности. Поэтому, для получения изокINETических условий для фильтров со скоростью воздуха у лицевой поверхности более 1 м/с следует применять пробоотборники с меньшими размерами входного отверстия и большими скоростями воздуха.

(с) Скорость сканирования (S_R)

Сканирование системы фильтрования следует выполнять на расстоянии примерно 3 см от лицевой поверхности фильтра перекрывающимися движениями. Сканирование следует выполнять с правильной скоростью. При слишком высокой скорости можно пропустить место утечки и поэтому нельзя превышать правильно выбранную скорость сканирования. При слишком медленном сканировании в месте незначительной утечки могут быть отобраны дополнительные частицы и сделан вывод о наличии утечки. В последнем случае, однако, ошибочное суждение об утечке не будет подтверждено при стационарном измерении, но ненужные затраты времени будут иметь место.

ИСО 14644-3:2019 рекомендует стандартную скорость сканирования (S_R), равную 5 см/с, для прямоугольного пробоотборника с размерами сторон 8 см x 1 см и 12 см/с для круглого пробоотборника с диаметром 3,6 см. Однако не всегда можно достичь правильной концентрации частиц, которая удовлетворяет этим скоростям сканирования, и может оказаться необходимым применить различные скорости сканирования.

(d) Какой проскок частиц через фильтр рассматривается как утечка (P_L)?

Метод фотометра рассмотрен в главе 8 книги, в которой показано, что ИСО 14644-3:2019 относит к

утечке. Та же информация применима и к обнаружению утечек с помощью счетчика частиц.

ИСО 14644-3:2019 принимает, что для большинства типов фильтров утечка существует, если в данном месте фильтровальной системы проскок (P_L) превышает 0,01% от концентрации частиц на входе фильтра. Однако для фильтров H13 по EN 1822 (или ИСО 35H) интегральная эффективность находится в пределах между $\geq 99,95\%$ и $< 99,995\%$. Для этих фильтров критерием утечки является величина 0,1%. Если интегральная эффективность фильтра менее 99,95%, то величина проскока, указывающая на утечку, должна быть предметом соглашения между заказчиком и исполнителем.

(е) Какой вид контрольного аэрозоля применять?

Метод фотометра для обнаружения утечек в фильтре с использованием жидких аэрозолей рассмотрен в главе 8. Но частицы аэрозоля могут оседать на поверхностях и затем выделяться в приточный воздух в процессе производства и приводить к загрязнению. Для недопущения этого используются аэрозоли с твердыми инертными частицами. В чистых помещениях, не чувствительных к данному типу загрязнений, могут использоваться те же аэрозоли для метода счета частиц, что и для метода фотометра.

В некоторых чистых помещениях, например, в полупроводниковой промышленности, применяются твердые инертные контрольные частицы, обычно сферы полистиролового латекса (рис. D2 и D3). Они выпускаются в виде суспензий однородных сферических частиц с разными размерами. Для испытаний фильтров на утечку используются частицы 0,3 мкм. Суспензии растворяются в чистой воде и распыляются генератором, таким как распылитель Ласкина, и вводятся в воздух, подаваемый в фильтровальную систему.

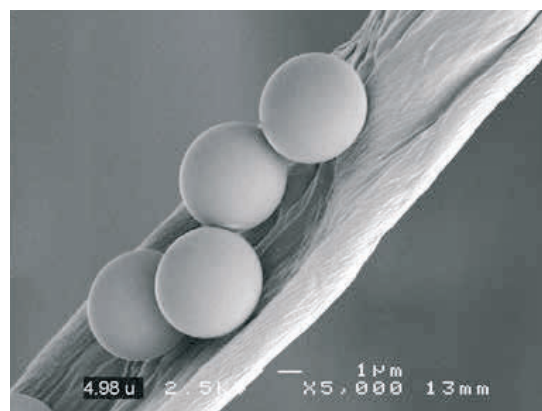


Рис. D2. Изображение под электронным микроскопом контрольных частиц PLS, осевших на волокне фильтра

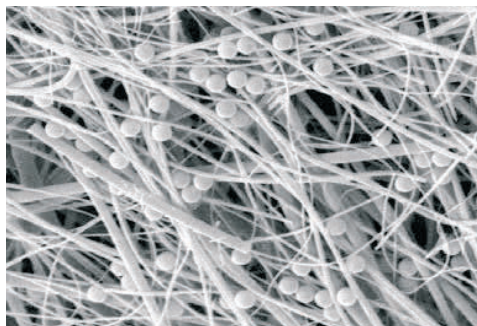


Рис. D3. Частицы PLS, осевшие на фильтровальный материал

(f) Сколько частиц должно быть сосчитано счетчиком частиц при сканировании, чтобы установить утечку?

Следует установить число частиц, которое должно быть обнаружено счетчиком частиц при сканировании фильтра, чтобы сделать вывод о потенциальной утечке? Это число имеет определение в ИСО 14644-3:2019 «приемлемый» счет и обозначается N_A . Это число должно быть малым, иначе потребуются слишком высокая концентрация частиц в контрольном аэрозоле, чего достичь трудно.

Если предположить, что неповрежденный фильтр удаляет все контрольные частицы, то приемлемый счет может быть принят равным нулю и любое число, большее нуля, указывает на потенциальную утечку.

Если счетчик частиц дает случайный ложный счет для не содержащего частицы воздуха или случайная частица проскочит через неповрежденную фильтровальную среду, то лучшим выбором будет установить приемлемый счет равным 1 для обнаружения утечки. В этом случае любой счет, равный 2 или более, укажет на утечку. Однако, если фоновый счет имеет большую величину, то потребуются задать большее число для вывода о наличии потенциальной утечки.

При контроле аэрозольных частиц, прошедших место утечки, их число будет естественным образом находиться вокруг некоторой средней величины. Эти отклонения удовлетворительно описываются статистическим распределением Пуассона.

При сканировании фильтра возможен случайный низкий счет, вряд ли меньший чем 95%-й нижний доверительный предел (НДП) распределения. 95%-й НДП рассматривается ИСО 14644-3:2019 как «приемлемый» счет и обозначается как N_A .

По ИСО 14644-3:2019 средний счет N_p распределения указывает на утечку согласно заданному критерию. Эта величина служит для определения требуемой концентрации контрольного аэрозоля, или, если нужно, скорости сканирования. В статистическом распределении Пуассона средний счет распределения N_p может быть вычислен по извест-

ному приемлемому счету (95%-й НДП) с помощью уравнения D1.

Уравнение D1

$$N_p = (N_A + 2) + 2 \sqrt{1 + N_A}.$$

Средние величины распределения счета N_p , которые соответствуют величинам N_A , приведены в таблице D1. Следует иметь в виду, что значениям N_A , равным 0 или 1 (предпочтительные числа), соответствуют величины N_p от 4 до 5,8 соответственно, которые используются в вычислениях.

Но если приняты большие значения N_A из-за высокого фонового счета, то величины N_p могут быть получены исходя их таблицы D1.

Таблица D1. Средние значения N_p распределения Пуассона

Приемлемый счет частиц в месте утечки N_A – 95%-й НДП	Средний счет распределения N_p
0	4,0
1	5,8
2	7,5
3	9,0
4	10,5
5	11,9
6	13,3
7	14,7
8	16,0
9	17,3
10	18,6

D3 Перечень величин

В предыдущем разделе приведены стандартные величины переменных, которые ИСО 14644-3:2019 устанавливает для метода контроля на утечку с помощью счетчика частиц. Используются следующие величины:

a. Q_{vs} – скорость отбора проб счетчиком частиц, равная 28,3 л/мин (0,000472 м³/с);

b. D_p – размер входного отверстия пробоотборника в направлении сканирования. Размеры стандартного прямоугольного пробоотборника составляют 1 см x 8 см, и размер D_p в направлении сканирования равен 1 см. Диаметр стандартного круглого пробоотборника равен 3,6 см, и размер D_p в направлении сканирования равен 2,54 см.

c. S_R – скорость сканирования 5 см/с, используемая для прямоугольного пробоотборника с размерами 8 см x 1 см, и 12 см/с – для круглого пробоотборника с диаметром 3,6 см;

d. P_L – отношение числа частиц, прошедших фильтр, при превышении которого делается вывод об утечке. Величина 0,0001 (0,01%) используется как стандартная величина, но могут быть сделаны исключения для фильтров с низкой эффективностью;

e. N_A – приемлемое число частиц, указывающее на потенциальную утечку при сканировании фильтровальной системы; предпочтительными значениями являются 0 или 1. Соответствующие средние значения N_p , используемые для вычисления концентрации частиц в контрольном аэрозоле или скорости сканирования, равны 4 и 5,8 соответственно.

Несмотря на то, что лучшим выбором является работа со стандартными величинами, для локализации утечек могут потребоваться нестандартные величины. Вычисления в два этапа со стандартными и нестандартными величинами при использовании счетчика частиц не рассматриваются.

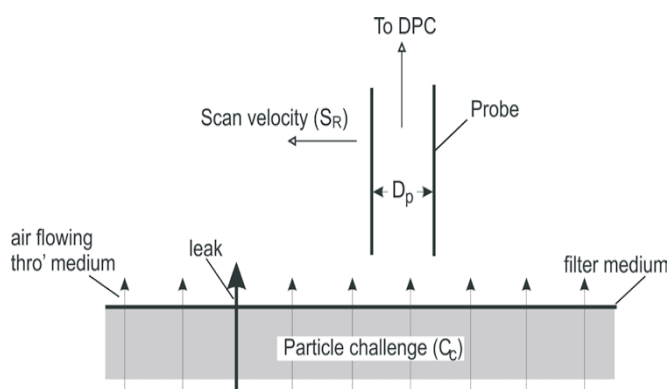


Рис. D.4. Сканирование пробоотборником поверхности фильтра

D.4 Этап 1: Вычисление концентрации контрольных частиц или скорости сканирования

Приступая к поиску мест утечек в фильтровальной системе с помощью счетчика частиц, следует, согласно общему подходу, вычислить, в первую очередь, концентрацию контрольных частиц. Предпочтительно это следует сделать с помощью стандартных величин, приведенных в предыдущем разделе, но может потребоваться изменение одной или нескольких из них.

При установке требуемой концентрации частиц может оказаться невозможным достичь требуемой концентрации. В этом случае может потребоваться отклониться от стандартной скорости сканирования 5 см/с, чтобы обеспечить соответствие с фактической концентрацией.

Ниже приводится порядок вычисления концентрации контрольных частиц и скорости сканирования.

Вычисление концентрации контрольных частиц

Переменные, необходимые для вычисления концентрации контрольного аэрозоля, были рассмотрены ранее, и показаны на рис D4.

Расчет концентрации аэрозольных частиц для контроля фильтра выполняется следующим образом:

Уравнение D2

$$C_c = \frac{N_p \times S_R}{Q_{VS} \times D_p \times P_L}$$

где

C_c – концентрация аэрозольных частиц с размерами $\geq 0,3$ мкм, которые используются для контроля фильтра, частиц/м³;

N_p – средний счет частиц, характеризующий утечку;

S_R – скорость сканирования пробоотборником поверхности фильтра, см/с;

Q_{VS} – скорость отбора проб счетчиком частиц, м³/с;

D_p – размер пробоотборника в направлении сканирования, см;

P_L – проскок контрольных частиц $\geq 0,3$ мкм через фильтр, указывающий на утечку. Он выражается отношением, например, 0,0001, а не процентами (0,01%).

Следует заметить, что сантиметры используются как в числителе, так и в знаменателе в уравнении для размеров пробоотборника.

Если используются стандартные величины, приведенные в предыдущем разделе, включая величины $P_L = 0,0001$ и $D_p = 1$ см, то получаем следующий результат:

$$C_c = \frac{N_p \times S_R}{Q_{VS} \times D_p \times P_L} = \frac{N_p \times 5}{0,000472 \times 1 \times 0,0001} = N_p \times 105\,932\,203/\text{м}^3$$

Если этот результат округлить, то получаем следующее уравнение, удобное при испытаниях:

$$C_c = N_p \times 106\,000\,000/\text{м}^3$$

Эти вычисления основаны на стандартных величинах. Если требуются отклонения от стандартных величин, то для правильного вычисления концентрации может быть использовано уравнение D2. В таких случаях полезно использовать таблицы или счетчики с функцией вычисления.

В таблице D2 приведены округленные концентрации контрольного аэрозоля для рекомендуемых стандартных величин N_p , полученные по уравнению D2.

Из таблицы D2 видно, что требуемая концентрация контрольных частиц велика и может по-

требоваться дилютер во избежание ошибки совпадения в счетчике частиц. Потери данных из-за ошибки совпадения рассмотрены в главе 10.

Таблица D.2. Концентрации контрольных частиц при стандартных значениях N_p

N_A	N_p	Концентрация контрольных частиц/м ³
0	4	424 000 000
1	5,8	614 000 000

Вычисление скорости сканирования

Рассмотренный в предыдущем разделе метод используется для установления концентрации контрольных частиц для стандартных значений по ИСО 14644-3:2019. Однако установление требуемой концентрации может представить трудности или оказаться невозможным. В связи с этим могут потребоваться другие концентрации частиц и изменение скорости сканирования, которая в этом случае может быть определена по уравнению D3.

Уравнение D3

$$S_c \text{ (см/с)} = \frac{C_c \times P_L \times Q_{VS} \times D_p}{N_p}$$

где D_p равна 1 см для пробоотборника типа «рыбий хвост» и 2,54 см для круглого пробоотборника.

Повторим, что для работы полезно использовать таблицы или счетчик частиц с функцией вычисления.

D.5 Этап 2: Подтверждение утечки при стационарном измерении

Ранее пояснялось, что метод определения утечек состоит из двух этапов:

- Этап 1: Сканирование фильтровальной системы для нахождения места потенциальной утечки;
- Этап 2: Подтверждение действительной утечки путем стационарного контроля.

Наличие действительной утечки подтверждается при нахождении пробоотборника в месте потенциальной утечки (рис. D.5) и получения в течение заданного времени числа частиц, большего, чем число, вычисленное для данных условий испытаний. Согласно ИСО 14644-3:2019 рекомендуемое стандартное время нахождения пробоотборника у места утечки T_R равным 10 с.

Число частиц, необходимое для подтверждения того, что потенциальная утечка (обнаруженная при сканировании) является действительной утечкой, вычисляется в два этапа. Сначала по уравнению D4 определяется среднее число частиц N_{PR} , характеризующее утечку.

Уравнение D4

$$N_{PR} = C_c \times P_L \times Q_{VS} \times T_R,$$

где C_c - концентрация контрольных аэрозольных частиц $\geq 0,3$ мкм для испытаний фильтра, частиц/м³;

P_L - проскок контрольных частиц $\geq 0,3$ мкм через фильтр, указывающий на утечку. Он выражается отношением, например, 0,0001, а не процентами (0,01%).

Q_{VS} - скорость отбора проб счетчиком частиц, м³/с;

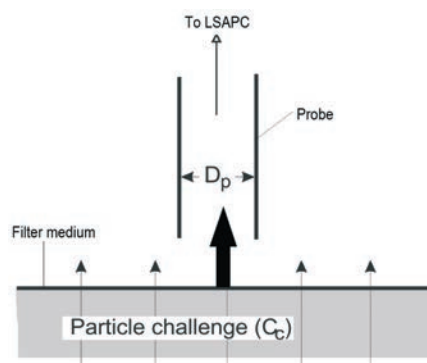
T_R - время нахождения пробоотборника у места потенциальной утечки, равное 10 с.

Число частиц, прошедших утечку, изменяется с течением времени. Можно допустить, что оно подчиняется статистическому распределению Пуассона. Величина N_{PR} может рассматриваться как среднее значение числа частиц, прошедших место утечки. Минимальное число частиц, которое может быть принято во внимание при стационарном измерении называется «приемлемый счет» N_{AR} . Оно дает минимальный счет, который подтверждает утечку и соответствует 95%-му нижнему пределу (НДП). Приняв допущение о распределении Пуассона, он может быть вычислен как:

Уравнение D5

$$N_{AR} = N_{PR} - 2\sqrt{N_{PR}}$$

Если, например, величина N_{PR} , вычисленная по уравнению D4, равна 100, то 95%-й нижний доверительный предел, который является приемлемым счетом по уравнению D5, равен 80. Если число частиц в течение времени 10 с нахождения пробоотборника в месте утечки равно 80, то наличие действительной утечки подтверждено.



D.6 Практический пример нахождения утечки в установленной фильтровальной системе

Пример относится к высокоэффективному фильтру, который проходит испытания на утечку с помощью счетчика частиц. Класс фильтра H14 по EN 1822 (45H по ИСО). Интегральная эффектив-

ность $\geq 99,995\%$. Для обнаружения утечки выполняются следующие действия.

Шаг 1. Перед началом испытаний нужно определить следующие требования:

а. Фильтр поставлен для работы с правильным расходом воздуха и, следовательно, имеет правильнуюлицевую скорость потока воздуха.

б. Выбор контрольного аэрозоля. Может использоваться тот же аэрозоль, что и для фотометра, см. главу 8 для справки. Если нужны инертные твердые частицы, то необходимые указания даны в разделе D2 этого приложения.

с. Для счетчика частиц и его пробоотборника выполнены следующие условия:

- Скорость отбора проб Q_{VS} счетчика частиц равна 28,3 л/мин. или $0,000472 \text{ м}^3/\text{с}$;
- Выбран пробоотборник «рыбий хвост» с размерами отверстия 8 см x 1 см, с размером стороны в направлении сканирования $D_p = 1 \text{ см}$;
- Скорость сканирования пробоотборником равна 5 см/с.

Шаг 2. Следует задать приемлемое число частиц N_A , которое указывает на потенциальную утечку при сканировании. Чтобы требуемая концентрация контрольного аэрозоля не оказалась слишком большой, выбирается приемлемое число, равное 0 или 1. Поэтому приемлемый счет выбран равным 1. Потенциальная утечка будет определена при счете 2 или более.

Шаг 3. По известному значению приемлемому счету $N_A = 1$ определяется величина N_{PR} , необходимая для вычислений. Она определяется по таблице D1 и равна 5,8.

Шаг 4. Определяется проскок контрольных частиц через фильтр P_L , указывающий на утечку. Для типа испытуемого фильтра утечка должна превышать отношение 0,0001 (0,01%).

Шаг 5. По уравнению D2 определяются концентрация контрольных частиц, необходимая для сканирования:

Это та же величина, что и приведенная в таблице D2.

Данные производители счетчиков частиц говорят, что эта концентрация частиц превышает ошибку совпадения 1×10^7 частиц/м³. Поэтому требуется дилютер, чтобы корректно определить концентрацию контрольных частиц. Дилютеры рассмотрены в главе 10.

Шаг 6. Контрольный аэрозоль подается до фильтра так, чтобы получить постоянную концентрацию частиц, очень близкую к $6,1 \times 10^8$ частиц/м³. Точка ввода аэрозоля должна быть выбрана так, чтобы произошло смешивание аэрозоля и его концентрация на входе фильтра была равномерной. Следует подтвердить постоянство концентрации контрольного аэрозоля, поскольку на входе фильтра концентрация во время испытаний должна быть неизменной.

Шаг 7. Следует сканировать уплотнения фильтра, раму и фильтрующий материал со скоростью 5 см/с. Порядок сканирования рассмотрен в главе 8.

Шаг 8. Величина приемлемой утечки была выбрана равной 1, поэтому число частиц, которое должно быть обнаружено счетчиком, чтобы указать на потенциальную утечку, должно быть равно 2 или более. Если это произойдет, то следует определить точное нахождение места утечки. Это может быть сделано путем поворачивания пробоотборника «рыбий хвост» на 90° и сканированием назад и вперед в данном месте для точного определения места утечки. Для обозначения места утечки можно использовать небольшой отрезок изолирующей ленты.

Шаг 9. Для подтверждения того, что обнаруженная потенциальная утечка является действительной утечкой, следует провести стационарный контроль. Для этого следует держать пробоотборник у места потенциальной утечки в течение стандартного времени 10 с.

По уравнению D4 определяется значение среднего числа частиц, характеризующее утечку N_{PR} , которое должно быть превышено за 10 с:

$$N_{PR} = C_c \times P_L \times Q_{VS} \times T_{R'} = 6,1 \times 10^8 \times 0,0001 \times 0,00047 \times 10 = 287$$

Однако число аэрозольных частиц, прошедших через утечку меняется. Для учета этих отклонений следует вычислить 95%-й нижний доверительный предел N_{AR} , который подтверждает утечку:

$$N_{AR} = N_{PR} - 2\sqrt{N_{PR}} = 287 - 2\sqrt{287} = 287 - 34 = 253$$

Действительный результат, полученный при счете частиц в течение 10 с, был 285. Это число превышает приемлемый счет 253 и утечку следует характеризовать как действительную утечку.

Не всегда необходимо вести счет в течение всех 10 с, но время должно быть достаточным, чтобы показать превышение нижнего доверительного предела N_{AR} .

Список литературы (нумерация соответствует нумерации в конце книги)

1. ISO 29463-1:2017. High efficiency filters and other media for removing particles from air. Classification, performance and marking. International Organization for Standardization. Geneva. Switzerland.
2. EN 1822-1:2019. High efficiency air filters (EPA, HEPA and ULPA). Classification, performance, testing, marking. CEN European Committee for Standards, Brussels, Belgium.
38. McDonald B (1993). Scanning high-efficiency air filters for leaks using particle counting methods.

Journal of the Institute Environmental Sciences, 36(5), 28-38.

6. IEST RP-CC 0034 HEPA and ULPA filter leak tests. Institute of Environmental Sciences and Technology, Schaumburg, USA.

9. ISO 14644-3:2019 – Part 3: Test methods. International Organization for Standardization. Geneva. Switzerland.

Благодарность

Изображения на **фотографиях D2 и D3** предоставлены Duke Scientific, a division of Thermo Fisher Scientific.

Доктор Уильям (Билл) Уайт - *Dr. William (Bill) Whyte* - является почетным членом университета Глазго и имеет полезную двойную квалификацию как бакалавр микробиологии и доктор наук в области инженерной механики. Он принимал участие в проектировании, испытаниях и эксплуатации чистых помещений в операционных в больницах в течении 50 лет.

Билл Уайт опубликовал более 140 журнальных статей по разработке чистых помещений и операционных и контролю передачи инфекций внутри них. Он является автором двух книг *"Cleanroom Technology – Fundamentals of Design, Testing and Operation"* и издателем книги *"Cleanroom Design"*.

Он был основателем и председателем Шотландского общества по контролю загрязнений и Международного совета по испытаниям и сертификации чистых помещений. Он является членом BSI (Британский институт стандартизации) и рабочих групп ИСО, которые разрабатывают или разработали стандарты на чистые помещения. Он имеет богатый опыт как консультант в промышленности и лектор на образовательных курсах по чистым помещениям.

Он удостоен следующих наград за работы в области техники чистых помещений: *Fellowship of the IEST, Honorary Life Member of S2C2, James R Mildon Award from IEST, Michael S Korczynski Grant from PDA, Parenteral Society Annual Award, and Special Commendation Award from the British Standards Institution.*

* CTCB-I (*Cleanroom Testing and Certification Board – International*) – ассоциация, которая способствует развитию, готовит и аккредитует образовательные курсы с международным признанием для лиц, занятых проектированием, строительством, испытаниями и работой в чистых помещениях. Претендовать на членство в CTCB-I могут лишь общества, занимающиеся образованием и развитием техники контроля загрязнений в чистых помещениях. Они должны проводить или стремиться проводить курсы CTCB-I. В настоящее время членами CTCB-I являются: Contamination Control Network (CCN), Cleanroom Technologies Society of Turkey (TTD), Irish Cleanroom Society (ICS), Cleanrooms and Contamination Control Association of Denmark, Finland, Norway and Sweden (R3 Nordic) and Netherlands CC Society (VCCN). Руководит CTCB-I Совет делегатов от каждого общества-члена. Председателем ассоциации в настоящее время является Tim Triggs (CCN). Совет делегатов контролирует письменное и действительное содержание курсов по чистым помещениям и стандарты проведения экзаменов для обеспечения поддержания общих и высоких стандартов по всем курсам, а также оценивает структуру курсов и учебный материал по каждой заявке от каждого нового общества по чистым помещениям. Целью CTCB-I является помощь в подготовке практических работников по чистым помещениям в своих обществах на уровне самых высоких стандартов. Для более подробной информации просим обращаться к <http://www.ctcb-i.net>.

Что такое РНК терапия и почему нам нужны биотехнологические компании?

Сергеева О. В., заведующая лабораторией АО «ГенТерра», канд. хим. наук,
Челкин А. А., директор по науке АО «ГенТерра»

РНК терапия представляет собой новый подход к лечению и профилактике различных заболеваний, в основе которого использование молекул РНК в качестве лекарства. Такими молекулами выступают малые интерферирующие РНК, антисмысловые олигонуклеотиды, матричные РНК и аптамеры.

История вопроса

Рибонуклеиновая кислота (РНК) впервые была описана Ф. Криком в его исследовании «Центральная догма молекулярной биологии» в 1958 году, позже открытие матричной РНК в 1961 году показало ключевую роль РНК в трансляции генетической информации. Произшедшая дальше цепочка открытий в биологии РНК привела к первой попытке её применения в терапевтических целях – в 1978 году П. Замечник и М. Стивенсон показали возможность использования короткого антисмыслового нуклеотида (АСО) для ингибирования репликации вируса саркомы Рауса, а 20 лет спустя был одобрен первый препарат на основе антисмыслового олигонук-

леотида для лечения цитомегаловирусного ринита.

Комплексный подход необходим для анализа и разработки протокола лечения различных заболеваний.

Антисмысловые олигонуклеотиды взаимодействуют с матричной РНК, приводя к её инактивации или изменению последовательности.

Дальнейшее развитие

В случае малых интерферирующих РНК (миРНК) потребовалось относительно короткое время, чтобы перейти от их открытия в 1998 году к использованию этих молекул в качестве лекарственных средств. Первые клинические исследования начались в 2010 году в качестве препарата от меланомы, а первый препарат на основе малых интерферирующих РНК был одобрен в 2018 году для пациентов с наследственным транстиретиноспредованным амилоидозом.

Малые интерферирующие РНК взаимодействуют с матричной РНК, приводя к её дегра-

дации по механизму РНК интерференции.

В случае с матричной РНК (мРНК) потребовалось почти 30 лет и открытия новых белков – ДНК-зависимой РНК полимеразы и обратной транскриптазы, чтобы найти способ применения данной молекулы в терапевтических целях. Попытки использовать доставку матричной РНК для синтеза дополнительных белков в клетке начались в 1990-х годах введением в кровь мышей липосом, содержащих мРНК нуклеопротеина гриппа, что вызывало выработку цитотоксических Т-лимфоцитов.

Первое клиническое испытание мРНК-вакцины против было проведено в 2013 году против вируса бешенства. Однако именно пандемия коронавируса вызвала активные исследования и разработки в направлении мРНК терапии и привела к одобрению двух мРНК-вакцин против инфекционного заболевания, коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) в 2020 году.

Матричная РНК синтезируется на основе последовательности ДНК в геноме и содержит информацию о последовательности закодированного белка.

Исследования показали, что менее трети человеческих белков в организме могут служить мишенями для препаратов на основе малых молекул. Препараты

Геномика и эпигеномика

Изучение последовательности ДНК и связанных с ней наследственных биохимических модификаций.

Транскриптомика

Изучение молекул РНК, присутствующих в образце

Протеомика

Изучение белков, присутствующих в образце

Метабомика

Изучение метаболитов, присутствующих в образце

Фенотип



раты на основе РНК могут воздействовать практически на любой компонент клетки в отличие от лекарств на основе малых молекул и антител, а также моделировать и блокировать биогенез белков, оказываясь более эффективными терапевтическими агентами.

Преимущества РНК терапии

Как правило процесс разработки новых низкомолекулярных препаратов и лекарств на основе антител занимает годы, в случае же РНК терапии исследования и клинические испытания займут гораздо более короткое время в связи с технологическими особенностями направления. мРНК вакцина от COVID-19 является хорошим подтверждением: компании BioNTech/Pfizer, так и Moderna разработали последовательности мРНК для своих вакцин-кандидатов, проверили эффективность на животных и успели провести клинические испытания в течение года.

Еще одним преимуществом препаратов на основе РНК является длительность их действия. Это связано с тем, что стабильность препаратов на основе РНК повышается за счет введения химических модификаций, плюс ко всему РНК инкапсулируется в носители для доставки, что дополнительно защищает препарат от деградации. Примером длительного действия препарата на основе малых интерферирующих РНК является Инклизиран для лечения пациентов с первичной гиперхолестеринемией.

Эффект действия инклизирана сохраняется более 6 месяцев после однократной инъекции,



Участок производства синтетических олигонуклеотидов.

что позволяет увеличить интервалы введения препарата и снизить токсичность. Препараты на основе РНК можно персонализировать не меняя технологию производства, а внося изменения только в последовательность РНК, поэтому они привлекли особое внимание при разработке терапии орфанных заболеваний. На сегодняшний день в мире одобрено 13 препаратов на основе РНК (таблица).

Фомивирсен был первым антисмысловым олигонуклеотидным препаратом, одобренным в 1998 году для лечения цитомегаловирусного ринита, особенно у пациентов коинфицированных вирусом иммунодефицита человека. Механизм действия основан на деградации мРНК, кодирующей белок участвующий в репликации вируса. Антисмысловые олигонуклеотиды используют несколько различных механизмов действия, но одобренные для терапии антисмы-

словые олигонуклеотидные препараты можно разделить на две категории: первая инициирует расщепление и деградацию мРНК-мишени – Мипомерсен, Инотерсен; вторая используется для регулирования процесса сплайсинга пре-мРНК – Нусинерсен, Этеплирсен, Голодирсен.

Сплайсинг – процесс удаления определённых нуклеотидных последовательностей (интронов) из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле.

Последние разработки

В 2019 году Минздрав РФ одобрил препарат Нусинерсен на основе антисмыслового олигонуклеотида для лечения спинальной мышечной атрофии. Пациенты с

этим редким генетическим заболеванием имеют мутацию в гене SMN1, кодирующем белок двигательного нейрона, которая вызывает потерю двигательного нейрона и истощение мышц. Однако в организме человека есть другой ген SMN2, с которого может синтезироваться белок двигательного нейрона при определенных условиях.

Нусинерсен регулирует сплайсинг пре-мРНК SMN2, что приводит к синтезу белка двигательного нейрона. Этеплирсен и Голодирсен также являются антисмысловыми олигонуклеотидными препаратами, используемыми при лечении мышечной дистрофии Дюшенна (МДД). У таких пациентов мРНК, кодирующая белок дистрофин содержит мутацию, приводящую к синтезу нефункционального белка. АСО регулирует сплайсинг этой пре-мРНК, что приводит к пропуску участка с мутацией и синтезу укороченного, но функционального варианта белка.

Препарат	Год одобрения	Механизм действия	Заболевание
Антисмысловые олигонуклеотиды			
Фомивирсен	1998	Ингибирование мРНК IE2	ЦМВ-ретинит
Мипомерсен	2013	Индукция деградации ApoB мРНК	Наследственная гиперхолестеринемия
Нусинерсен	2016	Включение экзона SNM2 мРНК	Спинально мышечная атрофия
Этеплирсен	2016	Пропуск экзона DMD мРНК	Мышечная дистрофия Дюшенна
Инотерсен	2018	Индукция деградации TTR мРНК	Наследственный транстретиновый амилоидоз
Голодирсен	2019	Пропуск экзона DMD мРНК	Мышечная дистрофия Дюшенна
миРНК			
Патисиран	2018	Разрез TTR мРНК	Наследственный транстретиновый амилоидоз
Гивосиран	2019	Разрез ALAS1 мРНК	Острая печеночная порфирия
Лумасиран	2020	Разрез HAO1 мРНК	Первичная гипероксалурия 1-го типа
Инклизсиран	2021	Разрез PCSK9 мРНК	Гиперхолестеринемия
Вутрисиран	2022	Разрез TTR мРНК	Наследственный транстретиновый амилоидоз
Аптамеры			
Пегаптаниб	2004	Антагонист связывания с VEGF белком	Возрастная макулярная дегенерация
мРНК			
Тозинамеран	2020	Индукция иммунного ответа за счет синтеза спайкового белка SARS-CoV-2	COVID-19
Элазомеран	2020	Индукция иммунного ответа за счет синтеза спайкового белка SARS-CoV-2	COVID-19

В дополнение к одобренным препаратам в настоящее время проводятся различные клинические испытания антисмысловых олигонуклеотидов для лечения нескольких неврологических заболеваний, которые, как оказалось, трудно поддаются лечению с помощью более традиционных методов лечения. К ним относятся IONIS-HTTRx, который нацелен на мутантную форму белка хантингтина при болезни Хантингтона, и Тоферсен, таргетирующий белок SOD1 при семейной форме бокового амиотрофического склероза. Предварительные данные по этим препаратам свидетельствуют о том, что терапия на основе антисмысловых олигонуклеотидов может стать новым подходом для терапии ранее трудноизлечимых заболеваний.

Малые интерферирующие РНК используют другой эндогенный механизм РНК интерференции для инициации деградации своих мишеней. Патисиран был первым препаратом на основе миРНК, одобренным в 2018 году, для лечения наследственного транстретин-опосредованного амилоидоза. Это заболевание вызывается мутациями в гене транстретина (TTR), что приводит к выработке неправильно свернутых белков TTR и, таким образом, к накоплению отложенного амилоида.

Патисиран производится в виде миРНК, загруженных в липидные наночастицы и вводится путем внутривенной инъекции. Липидные частицы связываются с аполипопротеином E (ApoE) на поверхности печени и попадают

в гепатоциты через рецепторы ApoE. После чего миРНК выходит из частиц и связывается с 3'-нетранслируемой областью как дикого типа, так и мутантной мРНК TTR, что приводит к подавлению трансляции белка TTR и общему уменьшению отложений амилоида. Гивосиран был вторым одобренным препаратом и используется при лечении острой печеночной порфирии.

Это редкое заболевание вызвано повышением уровней аминокислоты (ALA) и порфибилиногена (PBG) в плазме крови, которые являются промежуточными звеньями процесса биосинтеза гема. Гивосиран воздействует на ALA-синтазу 1 (ALAS1), которая является ключевым ферментом, необходимым для производства ALA и

РВГ, подавляя таким образом их экспрессию и возвращая биосинтез гема к нормальному уровню. Инклизан был одобрен в 2021 году и используется при лечении первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии.

Таким образом, в отличие от других антисмысловых олигонуклеотидных препаратов или миРНК, которые были разработаны для лечения редких заболеваний, инклизан используется для терапии широкой группы пациентов. Эта миРНК подавляет биосинтез белка с мРНК PCSK9 в печени. Поскольку PCSK9 индуцирует эндоцитоз и деградацию рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), лечение инклизаном непосредственно снижает уровень холестерина ЛПНП в кровотоке. В настоящее время проводятся клинические исследования других препаратов на основе миРНК и в ближайшем будущем можно ожидать их введение в клиническую практику.

На сегодняшний день всего один препарат на основе аптамера Пегаптан был одобрен для лечения возрастной макулярной дегенерации. Этот олигонуклеотид связывается с определенной изоформой фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), блокируя его взаимодействие с рецепторным белком и за счет этого подавляя клеточную пролиферацию. Однако препараты на основе аптамеров не всегда выдерживают конкуренцию по эффективности с лекарствами на основе антител.

Аптамеры – синтетические олигонуклеотиды, предназначенные для

связывания специфических белков с целью моделирования их функции.

В основе терапии мРНК лежит синтез функционального белка, поэтому основные направления применения это замена/дополнение эндогенных белков или же использование синтезируемого белка в качестве активатора иммунного ответа, то есть функция вакцины.

Пандемия COVID-19 продемонстрировала преимущества мРНК вакцин, основное из которых – короткий цикл разработки. Вакцины с мРНК также могут быть использованы в качестве персонализированных лекарств для таргетирования определенных опухолей, индуцируя в них специфический иммунный ответ. Также можно предположить, что препараты на основе мРНК, вероятно, будут эффективны при лечении генетических заболеваний, связанных с дефицитом белка.

Роль чистых технологий

Однако для разработки и производства РНК препаратов необходимо развитие биотехнологических компаний с определенным набором требований к помещениям, приборному парку и квалификации персонала.

Работа должна проводиться в чистых помещениях с многоступенчатой системой фильтрации воздуха, так как препараты РНК легко подвергаются деградации ферментами, присутствующими на поверхностях и в окружающей среде. Разработчик и производитель таких молекул столкнется с вызовами на стадиях синтеза и очистки олигонуклеотидов. Синтез требует не только оптимизации методики, но и широкого приборного парка, позволяющего синтезировать в большом диапазоне количеств продукта – от нескольких нмоль до нескольких грамм.

Эффективность очистки таких олигонуклеотидов может сильно варьироваться в зависимости от последовательности олигонуклеотидов, а также наличия химических модификаций. Поэтому для каждого терапевтического олигонуклеотида подбирают хроматографические методы (обращенно-фазовая, ионно-обменная, мультимодальная и т.д.), типы сорбентов, протоколы очистки и их сочетания.

Отдельной проблемой стоит масштабирование очистки, концентрирования и лиофилизации подобной продукции, ведь как показывает практика, эти процессы не линейны даже при незначительном увеличении масштаба синтеза. Все это заставляет производителя расширять приборный парк



Условия производства по стандартам качества GMP.

и обрабатывать новые методики при увеличении потребностей производства.

Отдельной непростой задачей становится аналитика подобного типа молекул. Стандартных методик, используемых в аналитике простых олигонуклеотидов, таких как праймеры или зонды для ОТ-ПЦР, недостаточно. Встает задача по идентифицированию примесей с точностью до 0,5%, а также подтверждение структуры молекулы методом tandemной масс-спектрометрии. Все это требует наличия современных масс-спектрометров высокого разрешения, а также опытного персонала, квалифицирующегося на масс-спектрометрии олигонуклеотидов. На территории РФ представлено не более пяти-шести компаний, обладающих подобными возможностями.

Наша работа

Одной из таких является компания АО «ГенТерра», расположенная в Москве и обладающая всем необходимым для синтеза широкого спектра химически модифицированных олигонуклеотидов и потенциальных препаратов для РНК терапии. Компания располагает суммарной площадью в 1000 кв. м и обладает условиями производства максимально приближенным к требованиям GMP: трёхступенчатая система фильтрации воздуха, наличие ламинарных шкафов, каскад персональных и материальных шлюзов, легко обрабатываемые поверхности.

Высококвалифицированный состав специалистов по синтезу олигонуклеотидов, органической химии, аналитической химии, химии магнитных сорбентов и моле-

кулярной биологии участвуют в дизайне и синтезе праймеров, химически модифицированных олигонуклеотидов, флуоресцентно-меченых зондов, аптамеров, антисмысловых олигонуклеотидов, миРНК, антагомиров и микроРНК миметиков, гидовых РНК, молекулярных биконов, различных конъюгатов для адресной доставки.

Также в компании разработаны все технологии и условия дизайна, синтеза, очистки и аналитики терапевтических олигонуклеотидов как в малых количествах, так и на уровне фармацевтического сырья. Для этого созданы отдельные чистые производственные помещения, возможно получение до 5 г готового вещества в рамках одной производственной партии, подобраны специальные условия очистки ионно-обменной и обращенно-фазовой хроматографиями, осуществляется полная аналитика продукта в отделе контроля качества: подлинность (ИП-ВЭЖХ-УФ и подтверждение сиквенса с помощью MS/MS),

ление коэффициента молярной экстинкции, тест на эндотоксины, тест на остаточные эндонуклеазы.

Аналитический отдел компании способен разрабатывать и валидировать методики на заказ. Благодаря наличию отдельной лаборатории Биотехнологии РНК компания предоставляет услуги по оценке терапевтической активности олигонуклеотидов на клетках и, при необходимости, в животных. АО «ГенТерра» является отечественным производителем полного технологического цикла, помимо синтетических олигонуклеотидов компания разрабатывает и производит реагенты для молекулярной биологии и диагностики: наборы для выделения с магнитными частицами или на колонках, ферменты, мастер-миксы и другие реактивы для ПЦР и изотермической амплификации, а также предлагает свои услуги в сфере разработок и исследований.

Развитие и поддержка биотехнологических компаний в РФ



**Высококвалифицированный коллектив АО «ГенТерра»
возле новых помещений для синтеза олигонуклеотидов**

чистота (ИП-ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС), термодинамическая стабильность дуплексов (UV-кривая плавления), остаточное содержание воды (Karl Fischer), опреде-

необходима для внедрения новых технологий и подходов к терапии, таких как например препараты на основе синтетических олигонуклеотидов.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 14644-14

ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ СРЕДЫ

Часть 14

Оценка пригодности оборудования к использованию по концентрации аэрозольных частиц

(ISO 14644-14:2016, IDT)

1 ПОДГОТОВЛЕН ООО «Чистые технологии» на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 14644-14:2016 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 14. Оценка пригодности оборудования к использованию по концентрации аэрозольных частиц» (ISO 14644-14:2016 «Cleanrooms and associated controlled environments – Part 14: Assessment of suitability for use of equipment by airborne particle concentration», IDT).

Международный стандарт подготовлен Техническим комитетом ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».

Содержание

1 Область применения	
2 Нормативные ссылки	
3 Термины и определения	
4 Общая схема проведения оценки	
5 Визуальный контроль	
6 Оценка пригодности путем определения концентрации аэрозольных частиц	

6.1 Общие положения	
6.2 Метод оценки	
7 Документация	
8 Заключение о пригодности к использованию в чистом помещении	
Приложение А (справочное) Пример обработки данных по результатам контроля	
Приложение В (справочное) Дополнительные необязательные проверки	
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам	
Библиография	

Введение

Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды обеспечивают контроль загрязнений в воздухе в целях поддержания допустимого уровня загрязнений в чувствительных к ним процессах. Продукты и процессы, требующие защиты от загрязнений, применяются в аэрокосмической, электронной, оптической, ядерной, фармацевтической, медицинской, пищевой промышленности и здравоохранении.

Настоящий стандарт входит в комплекс стандартов ИСО 14644 и устанавливает связь между классами чистоты воздуха по счетной концентрации частиц и пригодностью оборудования к использованию в чистых помещениях и связанных с ними контролируемых средах.

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает методику оценки пригодности оборудования (например, технологического оборудования, контрольно-измерительных приборов, частей и инструментов) к



АРКТОС

ПРОИЗВОДСТВО
ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ
«ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ»

ЧИСТОЕ РЕШЕНИЕ

МНОГОУРОВНЕВЫЙ СИСТЕМНЫЙ КОМПЛЕКС

ФМЧ •
ФИЛЬТРОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ МОДУЛИ

ФБО с МКЛ •
ФИЛЬТРЫ БАКТЕРИЦИДНОЙ
ОБРАБОТКИ ВОЗДУХА С МОДУЛЕМ
КОНТРОЛЯ ЛАМП

КВГ •
КЛАПАНЫ ВОЗДУШНЫЕ ГЕРМЕТИЧНЫЕ

ВБ и ВБ М •
ВОЗДУХОРАЗДАЮЩИЕ БЛОКИ
С ФИЛЬТРАМИ ВЫСОКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ:

- 8 типов раздающих панелей
- конструктивные вариации: боковой или торцевой подвод, уменьшенная высота, угловой монтаж.
- возможность установки на подводящий патрубок герметичного или регулирующего клапана
- модернизированная серия **ВБ М**, адаптированная для потолочных систем **Armstrong**: стандартные серии - Basic и Prima, скрытые подвесные системы - CLIP-IN



Официальный дистрибьютер -
компания «Арктика»:
В Москве: +7 (495) 981-15-15
В Санкт-Петербурге: +7 (812) 441-35-30
www.arktika.ru, www.spb-arktika.ru



ВЕНТИЛЯЦИЯ
КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ
ОТОПЛЕНИЕ
arktoscomfort.ru

использованию в чистых помещениях и связанных с ними контролируемых зонах по концентрации аэрозольных частиц в соответствии с ИСО 14644-1. Размер частиц находится в пределах от 0,1 до 5 мкм согласно ИСО 14644-1.

Примечание – В случае установления надзорными органами дополнительных руководств или ограничений может потребоваться адаптация методов оценки.

Данный стандарт не рассматривает:

- оценку пригодности по биозагрязнениям;
- оценку пригодности средств и методов очистки;
- оценку пригодности оборудования и материалов к очистке;
- требования к конструкции оборудования и выбору материалов;
- физические свойства материалов (например, например, электростатические и тепловые свойства);
- оптимизацию работы оборудования для специальных областей применения;
- выбор и использование статистических методов испытаний;
- требования к локальным правилам безопасности.

4 Общая схема проведения оценки

Оценка пригодности оборудования к использованию в чистом помещении проводится в следующем порядке:

- а) до проведения оценки заказчик и исполнитель должны согласовать пороговые размеры частиц и класс чистоты по ИСО 14644-1, предмет оценки и режимы его работы. Каждый отдельный режим работы должен быть проверен индивидуально;
- б) получить краткое описание работы оборудования в текущей эксплуатации, включая параметры работы, чтобы установить необходимые условия и параметры оценки;
- в) выполнить визуальный контроль (раздел 5);
- г) выполнить действия по разделу 6 для обеспечения соответствия с классификацией по ИСО 14644-1;
- д) выполнить измерения (6.2);
- е) обработать полученные данные и оценить результат в соответствии с классификацией по ИСО 14644-1 (6.2.9 и 6.2.10);
- ж) по полученным результатам сделать заключение о соответствии оборудования требованиям для чистых помещений по установленной форме (раздел 6).

Могут потребоваться дополнительные проверки (не связанные с классом чистоты N ИСО), например, общая эмиссия частиц или проверка в процессе эксплуатации (приложение В).

Метод по В.4 может использоваться для определения средней общей эмиссии от оборудования. Он

может использоваться для определения загрязненности чистого помещения частицами.

5 Визуальный контроль

До проведения оценки оборудования с помощью методов контроля и после нее следует выполнить визуальный контроль оборудования.

При визуальном контроле следует убедиться в том, что все упаковочные материалы удалены, оборудование не повреждено, сборка и подключение к инженерным сетям выполнены правильно. Качественная оценка чистоты оборудования при визуальном контроле должна быть выполнена так, чтобы не исказить результаты последующей количественной оценки. Эта часть визуального контроля может включать в себя оценку загрязнения частицами, наличия пленок и загрязнения поверхности смазочными материалами.

Целью визуального контроля являются:

- обнаружение загрязнений частицами и пленками от технологического процесса, операций по упаковке, транспортирования и первоначальной сборки;
- обнаружение загрязнений, которые не были удалены при предшествующей обработке.

Измерения чистоты поверхностей не являются предметом визуального контроля.

В зависимости от места нахождения загрязнений результаты визуального контроля:

- должны быть оформлены документально и быть в распоряжении для сравнения с результатами визуального контроля чистоты поверхности после проведения оценки;
- использоваться в качестве основы при повторном или улучшенном процессе очистки.

Эффективность визуального контроля чистоты оборудования зависит:

- от доступности для осмотра и расположения контролируемой поверхности;
- материалов конструкции оборудования, состояния поверхности и ее обработки;
- условий осмотра (освещения, поля осмотра, увеличения при осмотре, расстояния до осматриваемой поверхности).

6 Оценка пригодности путем определения концентрации аэрозольных частиц

6.1 Общие положения

В данном разделе дается оценка пригодности методов контроля эмиссии аэрозольных частиц в критических точках. Эти точки должны располагаться в местах выделения аэрозольных частиц с высокой концентрацией или вблизи них.

Оценка методов выполняется с учетом классификации по ИСО 14644-1 для одного или нескольких пороговых размеров частиц.

Для оценки пригодности оборудования к использованию в чистом помещении следует опре-

делить точки с высокой концентрацией частиц и выполнить контроль в этих точках. Поскольку распределение выделяемых оборудованием частиц по размерам заранее неизвестно, следует выполнить анализ по частицам с разными пороговыми размерами. В идеальном случае рекомендуется выбрать широкий спектр размеров частиц.

Далее следует сравнить полученные значения концентраций частиц с концен-трациями для заданного класса по ИСО 14644-1.

Следует убедиться в том, что чистое помеще-

ние, в котором установлено проверяемое оборудование, соответствует требованиям к чистым помещениям. К этим требованиям относятся (перечень не исчерпывающий):

- выбор необходимых материалов и покрытий поверхностей;
- исключение застойных зон для воздуха;
- выполнение требований к очистке;
- пригодность к техническому обслуживанию.

Данный метод оценки не предназначены для определения общей эмиссии частиц от оборудования.

6.2 Метод оценки

6.2.1 Общие положения

Последовательность действий показана на блок-схеме (рисунок 1).

- контроль осаждения частиц.

Эти результаты следует использовать при определении параметров окружающей среды для испытаний (6.2.5).

6.2.6 Ориентировочное определение

точек с высокой концентрацией частиц

Для оборудования с движущимися частями часто наблюдается существенное колебание концентрации частиц, выделяемых в различных зонах оборудования. Эти зоны с высокой концентрацией частиц следует включить в методику оценки пригодности оборудования к использованию в чистом помещении.

Данная проверка выполняется для определения точек с высокой концентрацией частиц для включения в последующую программу испытаний пригодности оборудования. Важно, чтобы в нее были включены движущиеся части, инженерные системы, точки сопряжения.

Примечание – Число движущихся частей может влиять на число точек с высокой концентрацией частиц.

Несмотря на то, что процесс отбора проб может вносить ограничения в расположение пробоотборника, следует варьировать расстояние и/или положение пробоотборника, чтобы установить точку (точки) с высокой концентрацией частиц.

Приближенная оценка может быть выполнена с помощью дискретного счетчика аэрозольных частиц, работающего на принципе рассеяния света (LSAPC). Вся система, включая рабочую поверхность оборудования, должна быть сканирована пробоотборником.

При сканировании оборудования пробоотборником LSAPC может быть получена корреляция между расположением пробоотборника и точкой с высокой концентрацией частиц. В зависимости от изготовителя/модели счетчика могут использоваться визуальные или акустические средства для установления этой корреляции. Время отбора проб должно быть выбрано таким, чтобы найти точку (точки) с высокой концентрацией частиц.

Обнаруженные ранее источники частиц (в результате предварительных проверок) следует включить в состав данной оценки.

Выводы по результатам этой работы по предварительному обнаружению источников частиц основаны на количественной оценке.

6.2.7 Точное определение расположения точек с высокой концентрацией частиц

После предварительного обнаружения точек с высокой концентрацией частиц выполняется точное определение места их расположения с помощью счетчика

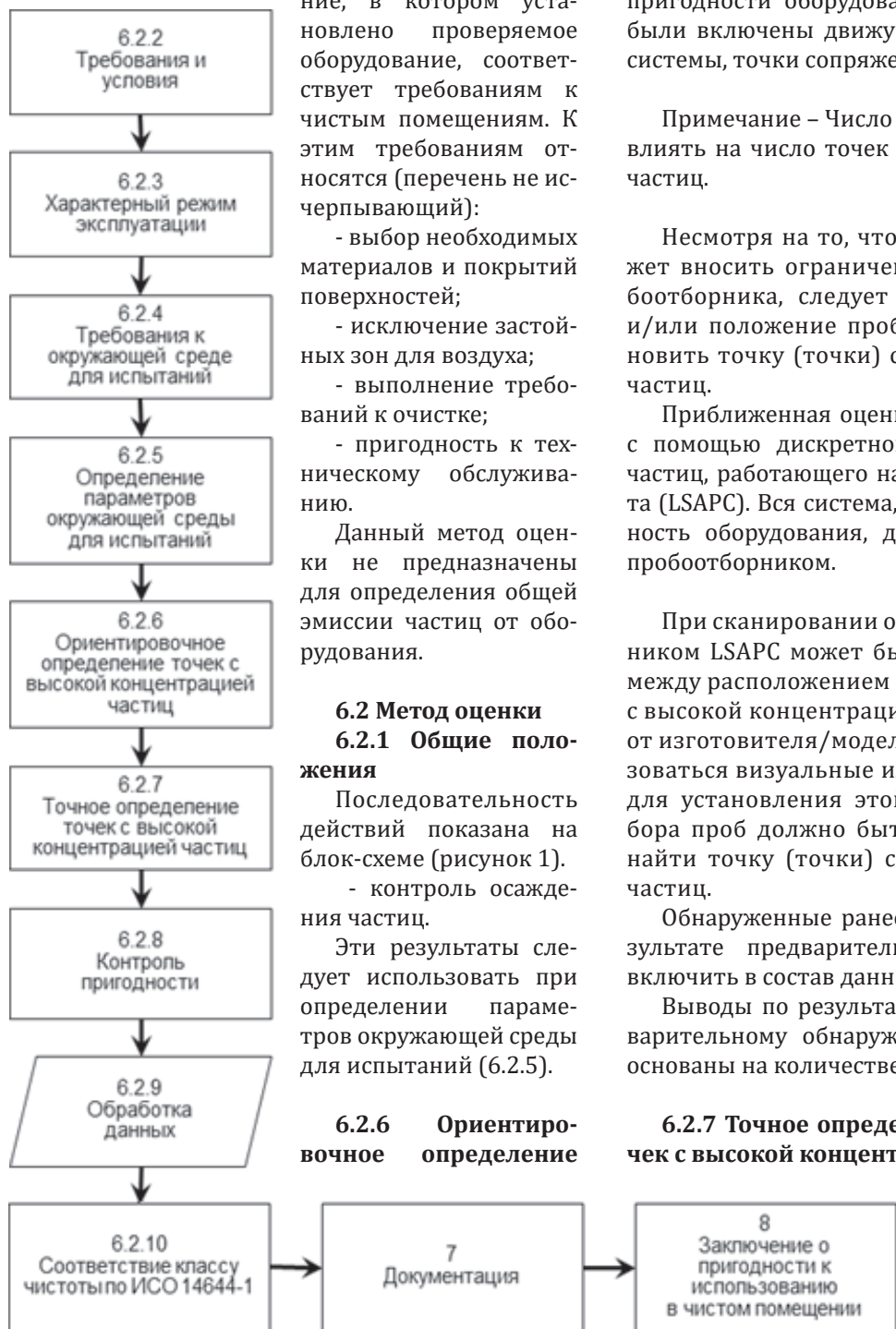


Рисунок 1 – Блок-схема оценки пригодности оборудования

частиц LSAPC, имеющего скорость отбора проб воздуха не менее 28,3 л/мин и площадь пробоотборного отверстия до 20 см². При выполнении этого этапа оценки следует регулировать геометрическое расположение пробоотборника счетчика частиц так, чтобы достичь оптимального отбора проб в точке с высокой концентрацией частиц. Следует определить и записать положение пробоотборника. Эти действия повторяются для каждой точки с высокой концентрацией частиц, определенной по 6.2.6.

Примечание – Число точек контроля зависит от числа движущихся элементов.

6.2.8 Контроль пригодности

Для оценки пригодности должна использоваться точка (точки) с высокой концентрацией частиц, определенные по 6.2.7. Следует выбрать не менее одной точки. Могут быть добавлены точки, представляющие особый интерес, например, связанные с работой с продуктом.

Следует определить концентрацию частиц в выбранных точках с помощью счетчика частиц LSAPC по 6.2.7.

Следует задать и документально оформить следующие параметры для оценки пригодности оборудования:

- режим работы оборудования;
- число циклов работы оборудования;
- расположение испытуемого оборудования;
- точки с высокой концентрацией частиц по предварительной и точной оценкам;
- дополнительные контрольные точки, представляющие специальный интерес (например, точки, критические для продукта);
- точки расположения пробоотборника счетчика частиц LSAPC;
- оцениваемые размеры частиц;
- объем и время отбора проб;
- число последовательных независимых считываний в каждой точке. По статистическим причинам это число должно быть более 100.

Примечание – Полученные счетчиком частиц LSAPC данные могут записываться, обрабатываться и затем анализироваться с использованием программного обеспечения во избежание ошибок при обработке.

6.2.9 Обработка данных

6.2.9.1 Общие положения

Для обработки данных по концентрации частиц, полученных в соответствии с 6.2.8, нужно выполнять следующий порядок действий.

Следует выполнить статистический анализ данных (считываний), полученных согласно 6.2.8 для разных размеров частиц.

В большинстве случаев, когда ожидаемое число частиц (среднее значение \bar{x}) для рассматриваемого размера частиц превышает 10 частиц для одной пробы, следует применять методику по 6.2.9.2. Если это число равно 10 или менее, то следует применять методику по 6.2.9.3.

6.2.9.2 Методика а)

Среднее арифметическое числа частиц определяют по формуле:

$$\bar{x} = \frac{(x_{i,1} + x_{i,2} + \dots + x_{i,n})}{n}, \quad (1)$$

где \bar{x} – среднее значение;

x_i – результат отдельного считывания в последовательности считываний для диапазона размеров частиц i ;

n – число считываний.

Стандартное отклонение вычисляют по формуле:

$$s = \sqrt{\frac{(x_{i,1} - \bar{x})^2 + (x_{i,2} - \bar{x})^2 + \dots + (x_{i,n} - \bar{x})^2}{(n - 1)}}, \quad (2)$$

где s – стандартное отклонение;

x_i – отдельное считывание в последовательности считываний для диапазона размеров частиц i ;

\bar{x} – среднее значение;

n – число считываний.

Верхний доверительный предел определяют по формуле:

$$P_u = \bar{x} + 1,66 \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}, \quad (3)$$

где P_u – верхний доверительный предел для доверительного интервала $(1 - \alpha) = 95\%$;

\bar{x} – среднее значение по формуле (1);

s – стандартное отклонение по формуле (2);

1,66 – показатель t-распределения Стьюдента.

Примечание – $t_{\alpha, n} = 1,66$ для верхнего доверительно предела для доверительной вероятности $(1 - \alpha) = 95\%$ и 100 отдельных считываний.

Величину z вычисляют по формуле:

$$z = \sqrt{n} \frac{G - P_u}{s}, \quad (4)$$

Если вычисленная по формуле (4) величина z превышает 1,645, то предел класса G не будет превышен с доверительной вероятностью 95%.

Полученное классификационное число N , соответствующее пределу класса G (максимально допустимое число частиц заданных размеров для класса N ИСО), будет использовано в 6.2.10 для установления соответствия с классификацией по ИСО 14644-1.

Примечание – Подробный пример приведен в приложении А.

6.2.9.3 Методика б)

Если ожидаемое число частиц (среднее значение) меньше или равно 10, то верхний доверительный предел следует определять по таблице 1,

основанной на распределении Пуассона. Среднее значение вычисляется по формуле (1).

Таблица 1 – Верхний доверительный предел для метода b)

Среднее значение, $\leq \bar{x}$	Верхний доверительный предел, P_u
0,0512	0
0,355	1
0,818	2
1,366	3
1,970	4
2,613	5
3,285	6
3,981	7
4,695	8
5,425	9
6,169	10
6,924	11
7,690	12
8,464	13
9,247	14
10,000	15

Примечание – Таблица 1 основана на распределении Пуассона для 95%-го доверительного предела.

Полученные значения P_u будут использоваться в 6.2.10 для установления связи с классификацией по ИСО 14644-1.

Примечание – Подробный пример приведен в приложении А.

6.2.10 Соответствие классу чистоты по ИСО 14644-1

Следует определить соответствие классу чистоты N для каждого диапазона размеров частиц по таблице 1 ИСО 14644-1:2015.

Примечание – В приложении F ИСО 14644-1:2015 дана методика вычисления для промежуточных десятичных классов чистоты и пороговых размеров частиц.

Если счетчик частиц (LSAPC) отбирает объем пробы менее или более 1 м³ за один цикл контроля, то следует вычислить предел класса G (максимально допустимая концентрация частиц в данном диапазоне размеров для класса N ИСО) для получения соответствующего значения G1.

Если величина P_u (6.2.9) меньше или равна G, то соответствие классу N ИСО для данного диапазона размеров частиц установлено.

Если величина P_u превышает G, то нужно присвоить следующее большее значение класса N ИСО. Сравнение нужно выполнить для каждого заданного диапазона размеров частиц.

Для оценки пригодности оборудования к использованию в чистом помещении нужно принять наибольшее значение класса N по ИСО14644-1 для каждого заданного диапазона размеров частиц (раздел 8).

Если рассматриваются более чем одна точка, то для оценки пригодности оборудования к использованию в чистом помещении берется худший случай (наибольшее значение класса N по ИСО14644-1).

Примечание – Подробный пример приведен в приложении А.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 14644-16

ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ СРЕДЫ

Часть 16

Энергоэффективность чистых помещений и устройств очистки воздуха

(ISO 14644-16:2016, IDT)

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН ООО «ЧИСТЫЕ ТЕХНОЛОГИИ» на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 14644-16:2019 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 16. Энергоэффективность чистых помещений и устройств очистки воздуха» (ISO 14644-16:2019 «*Cleanrooms and associated controlled environments - Part 16: Energy efficiency in cleanrooms and clean air devices*», IDT)

Международный стандарт подготовлен Техническим комитетом ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».

Содержание

1	Область применения
2	Нормативные ссылки
3	Термины определения
4	Оценка возможности снижения расхода энергии и принимаемые меры
5	Влияние требований пользователя на энергопотребление
6	Расход воздуха и компенсирующие факторы
7	Управление расходом энергии (снижение,

выключение и включение)	
8	Адаптивное регулирование
9	Нагрузки от нагрева и охлаждения.....
10	Выбор вентиляторов и фильтров
11	Уровни освещенности
12	Обучение
13	Эксплуатация
14	Техническое обслуживание
15	Вывод из эксплуатации
	Приложение А (справочное) Интенсивность выделения частиц: расход воздуха и рабочий пример
	Приложение В (справочное) Возможности экономии энергии
	Приложение С (справочное) Оценка воздействия
	Приложение D (справочное) Сравнительный анализ показателей эффективности
	Приложение E (справочное) Методы минимизации потерь на избыточное отопление или охлаждение
	Приложение F (справочное) Уменьшение площади критической зоны ..
	Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам
	Библиография

Введение

Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды широко используются во многих отраслях, таких как здравоохранение (включая фармацевтическую и промышленность и производство медицинских изделий) микроэлектронику, авиацию и космонавтику, пищевую и атомную промышленность и больницы. Размеры чистых помещений могут быть от десятков до тысяч квадратных метров. Большинство из них имеют уни-

кальные конструкции и эксплуатационные характеристики, исходя из их назначения. Их развитие связано с быстрым прогрессом в течение нескольких десятилетий и потребовало роста расхода энергии.

Данный стандарт отражает суммарный опыт и практические достижения при проектировании чистых помещений, их эксплуатации и техническом обслуживании с учетом задачи снижения потребления энергии в условиях резкого роста расхода энергии в мировом масштабе.

Пользователи могут также обращаться к ИСО 50001 по экономии энергии.

Несмотря на значительные различия в функциях и размерах, энергопотребление чистых помещений может быть более чем в 10 раз превышать потребление в офисах аналогичного размера. Значительное количество энергии требуется для подачи большого количества прошедшего фильтры и кондиционированного воздуха для достижения определенного уровня чистоты. На вентиляторы может приходиться от 35 % до 50 % потребления систем вентиляции и кондиционирования в чистых помещениях для преодоления высоких перепадов давления, необходимых для работы высокоэффективных фильтров и других компонентов циркуляции в системе чистых помещений. Производство этого типа высококачественного воздуха может потреблять до 80 % всей энергии, используемой на типичном производственном объекте.

Дополнительная энергия также используется для регулирования температуры и относительной влажности для процессов в чистом помещении, для комфорта персонала и достижения необходимого давления в воздухе чистого помещения. Таким образом, существует значительный потенциал для экономии энергии за счет тщательного проектирования новых чистых помещений, а также путем модернизации существующих помещений. В данном стандарте приводятся меры, которые могут быть приняты для внедрения этих методов, и он применяется ко всему спектру «технологий чистых помещений», от чистых помещений до устройств очистки воздуха, включая изоляторы, перчаточные боксы и миниокружения по ИСО 14644-7 [1]. Стандарт основан на реальном опыте, практике и испытаниях, подкрепленных теоретическими расчетами с целью четкого и научного описания методов энергосбережения.

Методы энергосбережения, приведенные в данном стандарте, являются общими и могут применяться к различным средам и ситуациям. Они не привязаны к конкретным технологиям и не включают связанные с ними производственные процессы, такие как водоподготовка, а также операции в печах, автоклавах и стрессовых циклических операциях. Их конкретное применение зави-

сит от реальных условий эксплуатации чистых помещений по согласованию между заказчиком, поставщиком и монтажниками.

На каждом этапе жизненного цикла чистых помещений существуют возможности для оптимизации производительности системы и снижения энергопотребления. Меры по энергосбережению, реализованные на этапе проектирования, дают наиболее эффективные результаты для новых чистых помещений, но аналогичная экономия энергии может быть достигнута и для тех, которые в настоящее время эксплуатируются. Чистые помещения можно использовать по отдельности или в группе, в зависимости от практических условий на месте.

При проектировании, когда информация о готовом здании и процессе сведена к минимуму, консервативный подход может привести к слишком большим системам и очень жестким требованиям. На этом этапе важно учитывать требования и проектные решения для достижения экономии энергии.

При пуске системы и ее испытаниях существует возможность регулирования системы и ее приспособления к реальным условиям для оптимизации ее характеристики и сведения расхода энергии к минимуму.

В процессе эксплуатации чистых помещений следует анализировать данные текущего контроля для дальнейшей оптимизации работы по сокращению расхода энергии.

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит руководство и рекомендации по оптимизации использования энергии и поддержанию энергоэффективности в новых и существующих чистых помещениях, чистых зонах и изолирующих устройствах. Он дает рекомендации по проектированию, строительству, вводу в эксплуатацию и эксплуатации чистых помещений.

Стандарт включает все особенности, характерные для чистых помещений, и может использоваться в различных областях для оптимизации использования энергии в электронной, аэрокосмической, ядерной, фармацевтической, медицинской, пищевой промышленности, в больницах и других областях применения чистых помещений.

Даны также рекомендации по критериям оценки и сравнения энергоэффективности чистых помещений с учетом выполнения требований ИСО 14644 ([2], [3]).

4 Оценка возможности снижения расхода энергии и принимаемые меры

4.1 Общие положения

Потребление энергии в чистых помещениях чистых зонах и изолирующих устройствах может

быть снижено в соответствии с 4.2 и 4.3, следуя схеме, показанной на рисунке 1.

Рисунок 1 обобщает процесс, который можно использовать для типичного чистого помещения, включая систему воздушного потока, показанную

на рисунке 2. Он распространяется на существующие чистые помещения в эксплуатации, подлежащие реконструкции чистые помещения и новые чистые помещения, на этапе проектирования.

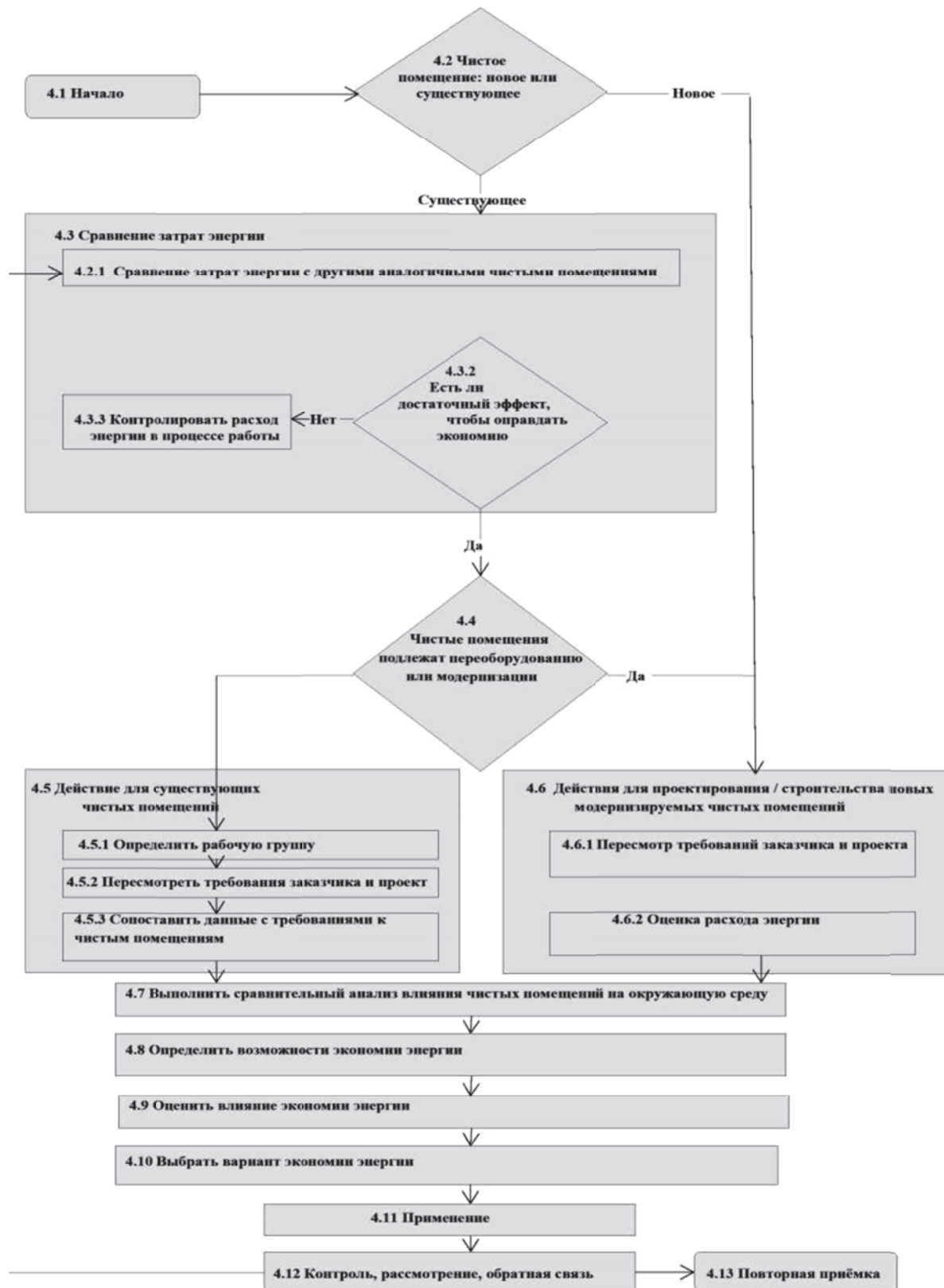


Рисунок 1 – Системный подход к энергоснабжению - процесс проектирования

Этапы создания чистого помещения и возможность снижения расхода энергии

6.4 Гибкий метод оценки расхода воздуха в помещениях с неоднаправленным потоком воздуха



Примечание – Q – расход воздуха в кубических метрах в секунду.

Рисунок 3 – Последовательность действий при определении расхода воздуха для обеспечения чистоты по концентрации частиц на этапах: проект – испытания - эксплуатация

6.4.1 Общие положения

Метод, рекомендованный в 6.4.2 – 6.4.3 следует применять на основе принципов, разработанных А. Федотовым в его работе, подробно изложенной в библиографической ссылке [10].

Метод по 6.4 для расчета расхода воздуха является гибким, поскольку на этапе проектирования известны только приблизительные данные о выделении частиц. Метод позволяет постепенно повышать точность оценки от этапа к этапу в последовательности, показанной на рисунке 3. Данные уточняются по мере завершения каждого этапа.

6.4.2 Этап проектирования

Следует задать уровень предупреждения C_{lim} для концентрации частиц, меньший предела класса чистых помещений C_{class} , исходя из спецификации требований пользователя, в котором указывают:

- а) заданный класс чистоты;
- б) объем чистого помещения (если заказчиком задана кратность воздухообмена);

с) численность персонала, тип оборудования и тип одежды для чистых помещений.

По этим данным следует оценить интенсивность выделения частиц в чистом помещении D, частиц в секунду (6.3.1).

Следует использовать коэффициент эффективности CRE или ACE из предыдущих данных, ϵ (6.3.2).

Далее следует рассчитать расход воздуха Q_1 по формуле A.1 в кубических метрах в секунду и проверить расход воздуха в проекте по 6.4.3.

6.4.3 Этап испытаний

Цель испытаний на энергосбережение состоит в подтверждении правильности определения Q_1 и определения более точного значения расхода воздуха, где Q_2 меньше, чем Q_1 .

Это испытание следует проводить в дополнение к испытаниям в соответствии с ИСО 14644-1, ИСО 14644-2 и ИСО 14644-3 ([2], [3], [6]), чтобы подтвердить способность чистого помещения обеспечивать требуемый класс чистоты при сниженном расходе воздуха Q_2 при условии $C_{lim} < C_{class}$.

Испытания с различными расходами воздуха могут быть выполнены для оснащенного и эксплуатируемого состояний. Для подтверждения результатов следует выполнить более одного испытания.

Уменьшение расхода воздуха не должно нарушать требований к чистому помещению: концентрации частиц, давлению, температуре и влажности и другим параметрам.

6.4.4 Этап эксплуатации

На данном этапе следует предусмотреть работу чистого помещения при сниженном расходе воздуха Q_2 с учетом обучения персонала, эксплуатации и технического обслуживания по разделам 12-14.

Типовой пример практического применения этого метода дан в приложении А. Он показывает

порядок использования этих формул для количественной оценки эффективности и оптимизации расхода воздуха. См. также библиографическую ссылку [10].

Для подтверждения расхода воздуха могут использоваться статистические методы контроля загрязнения, такие как анализ возможностей процесса.

6.5 Снижение скорости воздуха в системах с однонаправленным потоком воздуха

Методы расчета по 6.4 не применимы к системам с однонаправленным потоком воздуха. Оценку возможностей экономии энергии следует выполнять с учетом А.5. При принятии решения об экономии энергии следует тщательно рассмотреть требования к скорости потока воздуха и связанные с этим вопросы (А.5).

Известно из практики, что скорость потока воздуха на уровне 0,35 м/с (где это допускается нормами) обеспечивает низкую концентрацию частиц в воздухе при нормальной эксплуатации этого типа помещения.

В периоды снижения расхода энергии следует поддерживать условия разделения, включая физические барьеры, или поддержание избыточного давления в чистом помещении, чтобы предотвратить попадание загрязнений из окружающей среды в него или в чистую зону.

Следует предусмотреть хорошо различимые средства наглядного оповещения в периоды сниженной работы. Весь персонал, включая занятый обслуживанием и уборкой, должен быть пройден обучением работе и поведению в эти периоды.

В периоды сниженной нагрузки доступ в чистые помещения должен быть закрыт, чтобы предотвратить несанкционированный вход, который может привести к загрязнению. Фильтр-вентиляционные модули не следует сразу включать на максимум при повторном включении зоны. Мощность следует увеличивать постепенно. После завершения периода сниженной работы системы кондиционирования следует включать плавно по инструкции.

Заданные условия работы должны быть восстановлены до начала или возобновления нормальной эксплуатации.

Следует контролировать и регистрировать длительность периодов сниженной работы в порядке, определенном и подтвержденном при вводе в эксплуатацию.

В дополнение ко всем стандартным испытаниям, включая счет частиц, может оказаться полезной визуализация потоков воздуха.

8 Адаптивное регулирование

Регулирование расходов воздуха в чистом помещении и/или наружного воздуха основано на обратной связи от сенсоров или аналитических приборов в чистом помещении в реальном времени. Этот подход является одной из наиболее эффективных схем экономии энергии и предусматривает регулирование расхода воздуха в помещении в зависимости от концентрации частиц в реальном времени.

Для получения данных приемлемой стабильности может потребоваться исключение и усреднение данных о счете частиц. Уровень экономии зависит от разброса данных о счете частиц. Этот подход наиболее эффективен, если для чистого помещения характерен резкий рост концентрации частиц в течение короткого промежутка времени.

Типовые схемы адаптивного регулирования используют в качестве обратной связи данные о количестве частиц из представительных мест в чистом помещении. Возможны и другие схемы, в которых учитываются температура, влажность, газообразные загрязнения или другие контролируемые параметры.

В фармацевтической и медицинской промышленности и здравоохранении возможность применения этого метода зависит от нормативных ограничений на количество частиц, несущих микроорганизмы, и общее количество твердых частиц в воздухе. Условием применения этого подхода является проверка обеспечения надежного и воспроизводимого управления.

Семинары «Основы GMP и техника чистых помещений»

Очередной семинар АСИНКОМ прошел в Москве 14-16 февраля 2023 г.

В нем приняли участие представители производственных, проектных и строительных фирм и поставщики материалов для чистых помещений.

Отличительной чертой семинаров является активная форма проведения, когда слушатели задают интересующие их вопросы без ограничений. Занятия проводятся так, чтобы не осталось ничего непонятого и невыясненного.

Лекторы обладают много-

летним опытом преподавания, следуя простым правилам:

- переходить к следующему разделу можно только, когда слушатели уяснили весь предыдущий материал;

- излагать материал нужно простым языком, без надуманных усложнений; непонятым и вообще формальным языком говорят только лица, которые сами ничего не понимают;

- иллюстрировать содержание лекций примерами из практики, лучше собственной.

Все, что мы даем, исходит «из первых рук». Мы сами разрабатываем нормы, участвуем в

работе технического комитета ИСО/ТК 209 по чистым помещениям, проектируем производства и разрабатываем оборудование.

Ближайшие семинары пройдут 4 - 6 апреля и 20 - 22 июня 2023 г.

Мы аккредитованы ICCCS (*International Confederation of Contamination Control Societies*) на право выдачи свидетельств ICCCS 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 ICCCS, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICCCS (<https://www.iccss.net/graduate-register/>) и АСИНКОМ (при согласии участника). За эту работу мы отчитываемся перед ICCCS и вносим установленную плату. Доплата за каждый экзамен составляет 5000 руб., независимо от его результата (кроме семинара «Допуск для работы в чистых помещениях», где сертификат включен в стоимость).

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



Группа участников семинара АСИНКОМ 14-16 декабря 2023 г.

Слева направо: Ворогушин И. Н., ООО «ПИРС ГРУПП»; Гурова Н. В. ООО «Фабрика упаковки МИЛК»; Старух М. В., ООО «Технология»; Чернов Е. В., ЗАО «НеоКор»; Плотникова А. С. «ГМЛПАНЕЛЬ.РУ»; Федотов А. Е.; Косинова А. И., ООО «Берендсен»/Elis Cleanroom; Бочаров Р. Г., ООО НПФ «ПОКАРД»; Самофалов А.Ю., ООО «Фагот».



**АССОЦИАЦИЯ ИНЖЕНЕРОВ
ПО КОНТРОЛЮ
МИКРОЗАГРЯЗНЕНИЙ**
Общероссийская общественная
организация

Россия, 127299, г. Москва, ул. Космонавта
Волкова, 10, строение 1, офис 507
Тел. (495)-777-72-31; e-mail: mail@asincom.info;
www.asincom.info

ПЛАН семинаров и конференций на 2023 г.

№	Наименование	Даты	Стоимость без сертиф. ICCCS
1	31-я конференция АСИНКОМ	16 мая	
2	Основы GMP. Техника чистых помещений	14 – 16 февраля	45,0
3	Техника чистых помещений	15 – 16 февраля	30,0
4	Основы GMP. Техника чистых помещений	4 - 6 апреля	45,0
5	Техника чистых помещений	5 – 6 апреля	30,0
6	Допуск для работы в чистых помещениях	7 апреля	25,0
7	Основы GMP. Техника чистых помещений	20 – 22 июня	45,0
8	Техника чистых помещений	21 – 22 июня	30,0
9	Основы GMP. Техника чистых помещений	26 – 28 сентября	45,0
10	Техника чистых помещений	27 – 28 сентября	30,0
11	Основы GMP. Техника чистых помещений	21 – 23 ноября	45,0
12	Техника чистых помещений	22 – 23 ноября	30,0

* Мы аккредитованы ICCCS (*International Confederation of Contamination Control Societies*) на право выдачи свидетельств ICCCS 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 ICCCS, фамилия и имя участника будут помещены на сайты ICCCS (<https://www.iccs.net/graduate-register/>) и АСИНКОМ (при согласии участника). За эту работу мы отчитываемся перед ICCCS и вносим установленную плату. Доплата за каждый экзамен составляет 5000 руб., независимо от его результата (кроме семинара «Допуск для работы в чистых помещениях», где сертификат включен в стоимость).

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



**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА
ОТ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДИТЕЛЯ**

- Вода очищенная
- Вода для инъекций
- Чистый пар
- Системы раздачи чистых сред и технологических газов
- Аквалаб – вода для лабораторий

- ПРОЕКТИРОВАНИЕ И ПОСТАВКА ОБОРУДОВАНИЯ
- РЕКОНСТРУКЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ СИСТЕМ ВОДОПОДГОТОВКИ
- РОССИЙСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО КАЧЕСТВА
- ВАЛИДАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ (DQ, IQ/OQ, PQ)
- ПРОВЕДЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ СЕМИНАРОВ И КОНСУЛЬТАЦИЙ

105318, г. Москва, ул. Ткацкая, д.1

+7 (495) 660-07-71

info@mediana-filter.ru



РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ С 1997 ГОДА

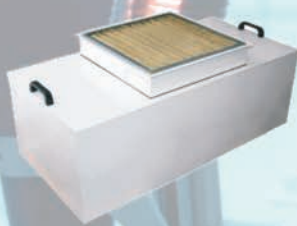


**ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ
ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
ЛЮБЫХ ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ**



**МОДУЛЬ
ТИПА МВ**

для установки
HEPA фильтров



**МОДУЛЬ С
ВЕНТИЛЯТОРОМ
ТИПА МВ-Д**

для установки
HEPA фильтров

**ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3-U17
ГОСТ Р EN 779-2014, ГОСТ Р EN 1822-2010**

фильтрующие камеры (СКФ и ССФ)
для размещения карманных
и складчатых фильтров

127238, Москва,
Дмитровское шоссе,
дом 46, корпус 2

+7 499 519-13-99

folter@folter.ru

www.folter.ru

Представительства:
Санкт-Петербург: +7 (999) 231-32-33
Екатеринбург: (343) 286-23-54
Невинномысск: (865-54) 347-54
Узбекистан: +998 90 9249604