

**Производство лекарственных средств
КВАЛИФИКАЦИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
КВАЛІФАЦЫЯ ЧЫСТЫХ ПАМЯШКАННЯЎ**

Издание официальное

**Министерство здравоохранения
Республики Беларусь**

Минск

Ключевые слова: воздух, измерение, квалификация, концентрация, мониторинг, монтаж, поток, проект, скорость, фильтр, частица, чистое помещение

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН И ВНЕСЕН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»)

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 декабря 2017 г. № 107

3 ВЗАМЕН ТКП 435-2012 (02041)

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Издан на русском языке

Содержание

Введение.....	IV
1 Область применения.....	1
2 Нормативные ссылки.....	1
3 Термины и определения.....	2
4 Общие положения.....	2
5 Квалификация чистых помещений.....	3
6 Мониторинг чистых помещений и контроль изменений.....	8
7 Повторная квалификация.....	9
Приложение А (рекомендуемое) Основные испытания и измерения, выполняемые при квалификации чистых помещений.....	11
Приложение Б (справочное) Краткое описание испытаний.....	13
Приложение В (справочное) Разработка программы мониторинга чистого помещения [1].....	20
Библиография.....	23

Введение

Чистота среды производственных помещений чрезвычайно важна для производства стерильных лекарственных средств. Стадии производства нестерильных лекарственных средств с высоким риском микробной контаминации также следует осуществлять в чистых зонах.

В соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP) помещения, предназначенные для проведения критических производственных операций, должны быть квалифицированы в установленном порядке. Квалификация чистых помещений является необходимым предварительным условием валидации технологических процессов, последующий мониторинг производственной среды должен подтверждать статус квалификации помещений во время их эксплуатации.

В настоящем техническом кодексе установившейся практики обобщен современный отечественный и зарубежный опыт квалификации чистых помещений и систем подготовки воздуха в целях обеспечения качества лекарственных средств.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств КВАЛИФИКАЦИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Вытворчасць лекавых сродкаў КВАЛІФАЦЫЯ ЧЫСТЫХ ПАМЯШКАННЯЎ

Manufacture of medicinal products Clean rooms qualification

Дата введения 2018-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает общие требования к квалификации чистых помещений (зон) в фармацевтическом производстве в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP). Некоторые аспекты квалификации чистых помещений тесно связаны с подтверждением постоянной способности систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC-систем) обеспечивать необходимую окружающую среду для процессов, и могут быть применены при квалификации систем подготовки воздуха.

Отдельные параметры окружающей среды, проверяемые во время квалификации функционирования и эксплуатации чистых помещений, могут контролироваться в неклассифицированных помещениях, в которых выполняются менее ответственные производственные операции.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика

ТКП 096-2017 (33050) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки помещений и оборудования

ТКП 441-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Микробиологический мониторинг производственной среды

СТБ ISO 14644-3-2013 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний

СТБ ISO 14644-4-2013 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию

СТБ ISO 14644-7-2014 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, перчаточные боксы, изоляторы и мини-окружения)

ГОСТ EN 1822-1-2014 Фильтры воздушные высокоэффективные (EPA, HEPA и ULPA). Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка

ГОСТ ИСО 14644-1-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины с соответствующими определениями, установленные в ТКП 030, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 изолирующее устройство (separative device): Оборудование, которое за счет конструктивных или динамических свойств обеспечивает необходимое разделение внутреннего объема устройства и окружающей его среды.

3.2 испытание целостности установленной системы фильтрации (installed filter system leakage test): Испытание на проверку правильности установки фильтров, отсутствие утечек в обход фильтров, а также самих фильтров и их креплений на содержание дефектов и утечек.

3.3 кратность воздухообмена (air exchange rate): Кратность обмена воздуха в единицу времени, определяемая отношением объема воздуха, поступающего в помещение в единицу времени, к внутреннему объему помещения.

3.4 однонаправленный поток воздуха (unidirectional airflow): Поток воздуха с постоянной скоростью и примерно параллельными линиями тока по всему поперечному сечению чистой зоны.

Примечание – Поток воздуха такого типа непосредственно уносит частицы из чистой зоны.

3.5 однородность потока воздуха (uniformity of airflow): Характеристика однонаправленного потока воздуха, когда значения скоростей воздуха в различных точках находятся в установленных пределах относительно средней скорости потока воздуха.

3.6 расход приточного воздуха (supply airflow rate): Объем воздуха, подаваемого в чистое помещение (чистую зону) через финишные фильтры или воздуховоды в единицу времени.

3.7 Состояния чистого помещения или чистой зоны (occupancy states)

3.7.1 построенное (as-built): Состояние, в котором монтаж чистого помещения завершен, все обслуживающие системы подключены, но отсутствует производственное оборудование, материалы и персонал.

3.7.2 оснащенное (at-rest): Состояние, в котором чистое помещение укомплектовано оборудованием и функционирует по соглашению между заказчиком и исполнителем, но персонал отсутствует.

3.7.3 эксплуатируемое (operational): Состояние, в котором чистое помещение функционирует в установленном порядке, с заданной численностью работающего установленным образом персонала.

3.8 счетная концентрация частиц (count particle concentration): Количество отдельных частиц в единице объема воздуха.

3.9 финишный фильтр (final filter): Фильтр последней ступени очистки, через который проходит воздух, перед тем как попасть в помещение.

4 Общие положения

4.1 В производстве лекарственных средств к чистым помещениям должны предъявляться требования ТКП 030, ТКП 096 и настоящего технического кодекса.

4.2 В соответствии с требованиями GMP производство лекарственных средств должно осуществляться в специально предназначенных помещениях, обеспечивающих возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения контаминации, перекрестной контаминации и других, неблагоприятных для качества продукции факторов.

4.3 Помещения и системы подготовки воздуха, предназначенные для критических производственных операций, должны быть квалифицированы в установленном порядке. Цель квалификации помещений заключается в документированном подтверждении того, что системы подготовки воздуха, конструктивные элементы и планировка помещений способны постоянно обеспечивать необходимые условия окружающей среды для продукции, оборудования и персонала. В целом, для чистых помещений организуют и проводят:

- первичную квалификацию;
- мониторинг в процессе эксплуатации;
- повторную квалификацию с установленной периодичностью.

4.4 Квалификация чистых помещений является важной составной частью программы валидации или программы квалификации, если таковая разрабатывается отдельно. Подтверждение соответствия проектному классу чистоты воздуха по концентрации частиц является только частью работ по квалификации чистых помещений.

4.5 При выполнении квалификации чистых помещений и чистых зон должны разрабатываться подробные планы (протоколы) квалификации и составляться отчеты с описанием результатов квалификации чистых помещений производственного участка/цеха.

4.6 Для чистых помещений и систем подготовки воздуха, которые их обслуживают, должен быть установлен перечень испытаний, измерений или проверок, которые будут выполняться во время квалификации и дальнейшей эксплуатации помещений.

4.7 Должны быть определены методы контроля и критерии приемлемости результатов измерений, испытаний или проверок при выполнении квалификации чистых помещений.

4.8 Измерительное оборудование, используемое при квалификации, должно иметь на момент выполнения работ действующие свидетельства о калибровке или поверке.

4.9 Выполнение квалификации является обязанностью пользователя чистых помещений. К выполнению различных стадий квалификации чистых помещений, как правило, привлекаются сторонние организации. Конкретные требования к проверяемым параметрам чистых помещений должны определяться соглашением между заказчиком и исполнителем работ.

5 Квалификация чистых помещений

5.1 Классификация чистых помещений в производстве лекарственных средств

Для производства лекарственных средств правилами GMP введена собственная классификация чистоты воздуха в помещениях, в целом гармонизированная с классификацией по ГОСТ ИСО 14644-1. Правила GMP определяют четыре класса чистых зон, для которых требования к чистоте воздуха для оснащенного и эксплуатируемого состояния могут различаться. Состояние чистого помещения или чистой зоны (построенное, оснащенное и эксплуатируемое) определено ГОСТ ИСО 14644-1. Согласно правилам GMP нормирование концентрации частиц в чистых зонах выполнено только для размеров частиц, равных или превышающих соответственно 0,5 и 5 мкм.

Классификация чистых зон по концентрации частиц в воздухе в соответствии с ТКП 030 приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация чистых зон по концентрации частиц в воздухе

Класс зоны	Максимально допустимое количество частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц равном или большем			
	в оснащем состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормируется	не нормируется

Соответствие класса чистой зоны по GMP классу чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1 приведено в таблице 2.

Таблица 2 – Соответствие класса зоны классу чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1

Класс зоны	Класс ISO для размера частиц, равного или большего			
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
	в оснащем состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
A	5	4,8	5	4,8
B	5	5	7	7
C	7	7	8	8
D	8	8	–	–

Кроме того, в силу специфики производимой продукции, при производстве лекарственных средств в чистых помещениях (зонах) необходимо контролировать частицы, являющиеся носителями жизнеспособных микроорганизмов. Должны быть установлены пределы микробиологического загрязнения воздуха, поверхностей помещений, оборудования и рук персонала, соответствующие определенному классу чистых зон. Рекомендуемые пределы допустимого микробиологического

загрязнения чистых помещений (зон) в эксплуатируемом состоянии приведены в приложении 1 ТКП 030.

5.2 Стадии квалификации чистых помещений

В соответствии с общепринятым подходом (приложение 15 к ТКП 030) квалификацию чистых помещений, как правило, разделяют на следующие стадии:

- квалификация проекта (DQ);
- квалификация монтажа (IQ) (квалификация построенного чистого помещения);
- квалификация функционирования (OQ) (квалификация оснащенного помещения);
- квалификация эксплуатации (PQ) (квалификация функционирующего помещения, эксплуатируемого в реальных условиях производства).

Переход к любой последующей стадии квалификации должен быть одобрен, например, путем утверждения отчета о квалификации.

Для новых чистых помещений может быть составлена спецификация требований пользователя (User requirements specification; URS), в которой будут отражены ключевые элементы качества и минимизированы риски несоблюдения требований GMP.

5.3 Состав чистого помещения

При наличии в чистом помещении изолирующих устройств такие устройства подлежат отдельной квалификации. В соответствии с СТБ ISO 14644-7 примерами изолирующих устройств являются укрытия с чистым воздухом, изолированные кабины, перчаточные боксы, изоляторы и мини-окружения.

5.4 Квалификация проекта (DQ)

5.4.1 Цель квалификации проекта заключается в подтверждении соответствия общей концепции проекта, планировочных и технологических решений правилам GMP и спецификации требований пользователя (URS).

5.4.2 Основные требования и рекомендации к проектированию чистых помещений и выполнению квалификации проекта приведены в СТБ ISO 14644–4.

5.4.3 Чтобы удостовериться, что концепция, проект и отдельно разработанные детали соответствуют соглашению между заказчиком чистого помещения и разработчиком проектной документации, следует рассмотреть:

- а) концепцию контроля загрязнений;
- б) планировочные решения и расположение оборудования;
- в) описание чистых помещений;
- г) схемы и чертежи;
- д) другие согласованные требования.

Выполнение этих рекомендаций позволит избежать многих ошибок проекта, проявляющихся во время строительства и монтажа чистых помещений.

5.4.4 Квалификацию проекта, как правило, выполняет независимая проектная организация, имеющая опыт проектирования фармацевтических производств с возможным привлечением экспертов в области GMP и техники чистых помещений.

5.4.5 Результаты квалификации проекта оформляются в виде отчета с замечаниями и рекомендациями по оптимизации проекта и исправлению возможных ошибок и недочетов.

5.5 Квалификация монтажа (IQ)

5.5.1 Квалификация монтажа – это подтверждение того, что конструктивные элементы, оборудование и вспомогательные системы чистых помещений правильно смонтированы и соответствуют установленным в проектных спецификациях параметрам. Квалификация монтажа выполняется, когда чистое помещение находится в состоянии «построенное», все обслуживающие чистое помещение системы подключены, но отсутствует производственное оборудование, материалы и персонал. Квалификацию монтажа следует проводить для новых или модифицированных помещений.

5.5.2 Квалификация монтажа включает, по крайней мере, следующие элементы:

- а) проверку правильности монтажа на соответствие чертежам и спецификациям;
- б) проверку правильности монтажа в соответствии с предварительно установленными критериями;

в) оценку полноты и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;

г) проверку калибровки приборов;

д) проверку материалов, использованных в конструкциях.

5.5.2.1 Проверка правильности монтажа на соответствие чертежам и спецификациям.

Первоначально выполняют проверку наличия и комплектности документации, содержащей:

- описание чистых помещений и их спецификацию;
- полную спецификацию всех конструктивных элементов чистых помещений;
- планы потолков с нанесением приточных воздухораспределителей, светильников, пожарных извещателей и других элементов;
- инженерные чертежи и схемы;
- данные о подключении вспомогательных систем (вода, пар, электроэнергия, воздух и т.п.);
- описание вспомогательных систем;
- перечни запасных частей или ссылки на них;
- сертификаты используемых материалов и изделий.

Основной метод проверки правильности монтажа на соответствие чертежам и спецификациям по месту нахождения чистого помещения – визуальный осмотр. По крайней мере, необходимо проверить на соответствие проекту:

- номенклатуру и комплектность смонтированных ограждающих конструкций чистых помещений (стены, потолки, окна, двери, полы) и дополнительных элементов;
- подвод в чистые помещения систем HVAC, энергоносителей и технологических сред (электроэнергия, пар, вода, сжатый воздух), включая монтаж точек потребления;
- номенклатуру и комплектность элементов (оборудования) кондиционеров, приточно-вытяжных установок, подвода к ним энергоносителей и технологических сред;
- качество монтажа ограждающих конструкций чистых помещений, включая полы, встраиваемые элементы, качество облицовки и др.;
- качество монтажа систем HVAC, системы электроснабжения и освещения чистых помещений.

Проверку правильности и качества монтажа рекомендуется выполнять сразу же по окончании соответствующих этапов строительно-монтажных работ. На все виды скрытых монтажных работ составляются акты освидетельствования скрытых работ. Другие документы, составляемые в соответствии с законодательством (акты промежуточной приемки ответственных конструкций, готовности строительной части помещений, пуска-наладки и приемки работ, др.) также могут быть использованы для проверок и включены впоследствии в отчетные материалы по квалификации монтажа.

5.5.2.2 Проверка правильности и качества монтажа в соответствии с заранее установленными критериями.

Данный этап работы предусматривает проведение проверок:

- работоспособности систем HVAC, обслуживающих чистое помещение;
- работоспособности системы электроснабжения и освещения чистых помещений;
- работоспособности систем сигнализации, блокировок, контроля и мониторинга;
- планировки, площадей и объемов построенных чистых помещений;
- чистоты поверхностей в построенных чистых помещениях (после их уборки).

Примечание – В соответствии с СТБ ISO 14644-4 при пуске нового чистого помещения или его повторном пуске после ремонта или реконструкции необходима полная уборка с удалением загрязнений, внесенных в чистое помещение, осевших на поверхности или отделившихся от них.

Для успешной квалификации необходимо выполнять в полном объеме входной контроль при поставке ограждающих конструкций и материалов для чистых помещений, систем HVAC, обслуживающих чистые помещения, и других систем, операционный контроль при выполнении основных производственных операций и приемочный контроль по окончании строительно-монтажных работ. Должны быть в наличии авторизованные записи о выполненном контроле, например, в соответствующих документах:

- журнал входного контроля;
- журнал производства работ;
- акты выполненных работ (этапов работ).

Для «построенного» состояния чистых помещений необходимо, как правило, выполнить также специальные (инструментальные) измерения и испытания. Рекомендуемый перечень таких измерений, а также критерии приемлемости для них приведены в приложении А.

5.5.2.3 Оценка полноты и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию.

Полученная от поставщиков техническая документация на оборудование, установки, системы должна быть изучена с целью установления требований, необходимых для разработки инструкций по эксплуатации, техническому обслуживанию, ремонту и т.д. На стадии монтажа чистых помещений и связанных с ними вспомогательных систем должны быть разработаны проекты соответствующих стандартных операционных процедур (СОП) по профилактическому обслуживанию и ремонту помещений и систем. Недостающие технические требования должны быть затребованы у поставщика оборудования или определены иным способом.

Следует также разработать проекты СОП по уборке (очистке) и (или) дезинфекции помещений, оборудования, систем.

5.5.2.4 Проверка калибровки приборов.

Следует проверить статус калибровки/поверки всего измерительного оборудования, предназначенного для мониторинга параметров воздушной среды в чистых помещениях (дифференциальных манометров, приборов контроля температуры и относительной влажности воздуха, систем мониторинга содержания аэрозольных частиц), а также систем предупреждения. С учетом требований технической документации на данное измерительное оборудование рекомендуется составить график поверки/калибровки оборудования, определить необходимость закупки дополнительного оборудования, если требуется его использование на момент калибровки/поверки основного.

5.5.2.5 Проверка материалов, использованных в конструкциях

Для такой проверки, как правило, используют проектные спецификации всех элементов чистых помещений и результаты входного контроля при поставке ограждающих конструкций и материалов, Должны быть в наличии записи о выполненном контроле (журнал(-ы) входного контроля, акты приемки). На критические элементы конструкции чистых помещений должны быть в наличии сертификаты используемых материалов и изделий.

5.5.3 При получении неудовлетворительных результатов измерений и испытаний на стадии квалификации монтажа следует составить отчет об отклонениях и разработать корректирующие действия по устранению отклонений. К таким действиям может относиться настройка параметров работы кондиционеров, систем распределения воздуха или устранение дефектов монтажа (например, в случае обнаружения утечек через элементы крепления финишных фильтров).

5.5.4 После выполнения квалификации монтажа должен быть составлен и утвержден отчет, в котором дается оценка монтажа, что позволяет или не позволяет приступить к выполнению следующих стадий квалификации чистого помещения, на долю которых приходится основной объем работы.

5.6 Квалификация функционирования (OQ)

5.6.1 Квалификация функционирования проводится после успешного завершения квалификации монтажа. Квалификация функционирования документально подтверждает, что чистое помещение воспроизводимо и надежно обеспечивает выполнение предусмотренных проектом функций в рамках запланированного объема операций. Данная стадия выполняется в оснащем состоянии чистого помещения. При этом полностью работает система подготовки воздуха, установлено технологическое оборудование, но отсутствует обслуживающий персонал и не проводится производственный процесс. Для чистых помещений в некоторых случаях допускается совмещать стадии квалификации монтажа и функционирования.

5.6.2 Стадия квалификации функционирования чистых помещений (зон) включает следующие работы:

- а) выполнение измерений/испытаний для подтверждения того, что чистое помещение функционирует согласно проекту;
- б) разработка СОП по процедурам испытаний и пробоотбора и разработка СОП для производства.

5.6.3 Перечень основных испытаний/измерений, проводимых с целью оценки параметров функционирования чистых помещений (зон) приведен в приложении А. При необходимости, на данной стадии могут быть проведены дополнительные измерения (например, уровней шума, вибрации и др.).

5.6.4 При выполнении квалификации функционирования чистого помещения должен быть разработан и утвержден план, в соответствии с которым будут выполняться измерения и испытания.

Испытания и измерения следует проводить с использованием методов согласно СТБ ISO 14644-3. Краткое описание этих испытаний приведено в приложении Б.

В плане следует установить критерии приемлемости результатов измерений и расчетов, а также формат протоколов измерений/испытаний. Рекомендуемые критерии приемлемости для основных измерений/испытаний при квалификации функционирования помещений приведены в приложении А.

5.6.5 После успешного выполнения квалификации функционирования должна быть завершена разработка СОП и процедур уборки (очистки) и (или) дезинфекции, планов (графиков) технического обслуживания, а также определены требования по подготовке персонала.

5.6.6 По завершении квалификации функционирования помещений должен быть составлен отчет, в котором дается оценка полученных результатов измерений, испытаний и проверок для того, чтобы можно было перейти к заключительной стадии квалификации чистого помещения. При наличии отклонений результатов измерений/испытаний от установленных критериев необходимо выполнить корректирующие действия по их устранению и провести повторные испытания.

5.7 Квалификация эксплуатации (PQ)

5.7.1 Квалификация эксплуатации проводится после успешного завершения стадий монтажа и функционирования.

5.7.2 Для подтверждения соответствия эксплуатируемого чистого помещения заданным требованиям следует провести комплекс проверок и испытаний:

- а) проверку комплектности документов, необходимых для эксплуатации чистого помещения;
- б) проверку наличия системы обучения для подготовки персонала и соответствующей документации;
- в) проведение испытаний с использованием материалов, применяемых в производстве или выбранных заменителей с аналогичными свойствами (моделирующего препарата) в нормальных условиях работы с целью подтверждения надежности и воспроизводимости эксплуатационных параметров чистых помещений (зон).

Испытания выполняются в рабочей зоне чистого помещения (в зоне, в которой происходит контакт открытой продукции с окружающей средой), при этом системы чистого помещения функционируют установленным образом, работает технологическое оборудование, обслуживаемое штатным персоналом в соответствии с технологической документацией.

5.7.3 Проверки и испытания, выполняемые в процессе квалификации эксплуатации чистого помещения можно условно разделить на три этапа (по отношению к процессу):

- до проведения процесса;
- во время процесса;
- после процесса.

5.7.3.1 До начала проведения процесса определяется эффективность процедуры очистки, начальное состояние помещения и технологического оборудования. Для подтверждения режима разделения чистых зон выполняют измерение перепада давления между помещениями и скорости потока воздуха (для зон с однонаправленным потоком). Проводят измерение счетной концентрации частиц.

5.7.3.2 Цель измерения параметров во время процесса (с использованием моделирующего материала или одной серии реальной продукции) заключается в том, чтобы определить влияние работающего в технологическом режиме оборудования и деятельности персонала в чистом помещении (зоне) на качество готовой продукции. В это время определяется:

- температура и относительная влажность воздуха;
- содержание микроорганизмов в воздухе;
- содержание микроорганизмов на поверхностях (одежде персонала, критических участках оборудования и помещений);
- счетная концентрация частиц.

Рекомендуется проводить испытания в условиях «наихудшего случая» (с максимально необходимым количеством персонала, частым вмешательством персонала в работу оборудования, наиболее неблагоприятном размере серии и т.д.), чтобы обеспечить наиболее возможную при технологическом процессе генерацию частиц и микроорганизмов.

5.7.3.3 После окончания процесса необходимо установить устойчивость параметров чистого помещения (зоны) и скорость его фактической деконтаминации. Для этого определяют счетную концентрацию частиц в точке, в которой до проведения процесса получены самые высокие концентрации частиц. Количество измерений счетной концентрации частиц в данной точке должно

быть достаточным для демонстрации того, что в помещении происходит восстановление чистоты воздуха.

Примечание – В случае, когда в результате процесса значительного загрязнения воздуха частицами не происходит (в сравнении с этапом до проведения процесса) выполняют, как правило, не менее трех измерений.

В соответствии с приложением 1 к ТКП 030 нормируемое содержание частиц в воздухе должно достигаться после непродолжительного (ориентировочно от 15 до 20 минут) периода очистки после завершения работы.

5.7.4 По результатам квалификации чистых помещений должен быть составлен итоговый отчет с оценкой полученных результатов и разработана программа мониторинга чистых помещений, процедура контроля изменений, а также план-график повторной квалификации.

6 Мониторинг чистых помещений и контроль изменений

6.1 В процессе эксплуатации чистых помещений должен проводиться мониторинг (текущий контроль) параметров чистых помещений (зон) в соответствии с программой. Программа мониторинга должна основываться на результатах оценки риска с учетом назначения (области применения) чистого помещения и включать, как минимум, следующее [1]:

1) установление и обоснование всех параметров, подлежащих мониторингу, в том числе тех, которые могут влиять на концентрацию аэрозольных частиц;

2) обоснование методов контроля выбранных параметров и их описание;

3) выбор оборудования для проведения мониторинга, включая требования к его калибровке и (или) поверке, точности, техническому обслуживанию;

4) определение и обоснование выбранных точек мониторинга для конкретных параметров. Точки мониторинга должны быть определены с учетом их пространственного расположения;

5) определение и обоснование критериев приемлемости результатов (пределов) мониторинга. Для контролируемого параметра может быть использован подход единого предела, требующего принятия мер или подход, включающий предел предупреждения и предел, требующий принятия мер. Минимальным требованием является установление для каждого параметра хотя бы предела, требующего принятия мер (см. таблицу 3);

6) указания по действиям в случае превышения пределов;

7) частота мониторинга каждого параметра и частота (периодичность) подтверждения класса помещения (зоны) по концентрации частиц и другим параметрам;

8) определение записей;

9) методы, в т.ч. статистические, для анализа данных мониторинга и выявления тенденций;

10) требования к отчетности;

11) порядок хранения данных;

12) порядок пересмотра программы мониторинга, включая периодичность пересмотра.

Примечания

1 Вопросы для рассмотрения при разработке программы мониторинга, приведены в приложении В.

2 Подходы к организации и проведению микробиологического мониторинга производственной среды приведены в ТКП 441.

6.2 Подходящие методы (инструменты) оценки риска приведены в ТКП 030.

6.3 Мониторингу, как правило, подлежат следующие параметры воздушной среды и поверхностей чистых помещений (зон):

– счетная концентрация частиц;

– перепад давления;

– скорость однонаправленного потока воздуха;

– температура воздуха;

– относительная влажность воздуха;

– содержание микроорганизмов в воздухе и на поверхностях.

6.4 Испытания (методы) для контроля параметров чистых помещений и требования к измерительному оборудованию приведены в СТБ ISO 14644-3. Краткое описание испытаний приведено в приложении Б.

6.5 Выбор точек для мониторинга конкретных параметров осуществляют с учетом метода измерений и результатов квалификации.

6.6 При установлении пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер можно воспользоваться численными значениями, приводимыми в спецификации на чистые помещения или результатами, полученными во время квалификации функционирования и эксплуатации. Постепенно в рамках мониторинга пределы должны уточняться.

6.7 Частота (периодичность) проведения мониторинга различных контролируемых параметров устанавливается пользователем чистого помещения с учетом требований ТКП 030, предъявляемых к конкретным технологическим процессам. Пример перечня параметров, контролируемых при эксплуатации чистого помещения, периодичности мониторинга, а также пределов предупреждения и пределов принятия мер приведен в таблице 3.

Таблица 3 – Пример перечня параметров, контролируемых при эксплуатации чистого помещения [2]

Контролируемые параметры	Периодичность ¹⁾	Допустимое (проектное) значение параметров	Пределы	
			предупреждения	требующие принятия мер
Концентрация аэрозольных частиц	Зоны А, В – ежесмен- ный мониторинг	см. ТКП 030	$C_{cp}^3 + 2\sigma$	$C_{cp} + 3\sigma$
	Зоны С, D – раз в месяц			
Перепад давления, Па	Ежедневно	10–15	10	<10
Перепад давления на фильтрах	12 мес [2] или чаще	$\Delta P^2)$	$(1,5-2) \cdot \Delta P$	$(2-3) \cdot \Delta P$
Расход воздуха	12 мес	L	0,9 L	0,8 L
Скорость потока воздуха	Раз в неделю	v	$\pm 10\%$ от v	$\pm 20\%$ от v
Время восстановления	24 мес	$T_{расч}$	1,1 $T_{расч}$	1,2 $T_{расч}$
Температура воздуха, °C	Мониторинг	20	20 ± 2	20 ± 4
Влажность воздуха, %	Мониторинг	30–60	40–50	30 – 60
Содержание микроорганизмов: – в воздухе	Мониторинг	Зона А – <1	1	1 (несколько раз)
		Зоны В, С, D: см. ТКП 030	$C_{cp} + 3 \sqrt{C_{cp}^3}$	$C_{cp} + 6 \sqrt{C_{cp}}$
– на поверхностях, КОЕ/пластину, КОЕ/25 см ²	Мониторинг	Зона А – <1	–	1
		Зоны В, С, D: см. ТКП 030	$C_{cp} + 3 \sqrt{C_{cp}^3}$	$C_{cp} + 6 \sqrt{C_{cp}}$

1) Периодичность контроля может устанавливаться пользователем;
2) ΔP – перепад давления на фильтре в начале эксплуатации;
3) C_{cp} – среднее значение показателя за максимально возможный промежуток времени, σ – стандартное отклонение

6.8 Следует дифференцировать объем измерений (время отбора и объем отбираемой пробы) концентрации частиц в чистых зонах А и В, выполняемых во время ежесменного мониторинга и во время повторной квалификации (см. Б.9).

6.9 Если результаты мониторинга параметров выходят за заданные пределы, то чистое помещение (зона) не соответствует требованиям и следует принять соответствующие корректирующие меры. Для оценки соответствия чистого помещения предъявляемым требованиям после принятия этих мер следует повторить каждый вид испытаний (см. 7.2 и таблица 4 – при необходимости). Если соответствие достигнуто, то мониторинг параметров можно возобновить.

7 Повторная квалификация

7.1 Чистые помещения должны быть оценены через соответствующие интервалы времени для подтверждения того, что чистота воздуха по содержанию частиц и другие параметры их функционирования соответствуют установленным требованиям. Данные мониторинга используются для оценки состояния чистых помещений и могут служить основой для определения периодичности квалификации.

7.2 Периодическое испытание для подтверждения соответствия классу чистоты по концентрации частиц должно проводиться не реже одного раза в год [1]. Такая же периодичность испытаний

рекомендуется для контроля перепада давления, расхода воздуха, скорости и однородности скорости однонаправленного воздушного потока.

Примечания

- 1 Концентрация частиц для зон А, В, С обычно измеряется в эксплуатируемом состоянии чистого помещения (зоны), а для зон D – в оснащённом состоянии.
- 2 Контроль перепада давления не проводится в чистых зонах, если они не являются полностью закрытыми.

В дополнение к обязательным видам испытаний для подтверждения соответствия классу зоны могут проводиться испытания, приведенные в таблице 4.

Таблица 4 – Перечень дополнительных испытаний (по СТБ ISO 14644-2)

Контролируемый параметр	Максимальный интервал времени, мес
Целостность установленных фильтров	24
Время восстановления	24
Направление потока воздуха, визуализация потока	24
Герметичность ограждающих конструкций	24

7.3 Если чистое помещение (зона) оснащено контрольно-измерительными приборами для постоянного или частого мониторинга концентрации частиц и других параметров эксплуатации (перепада давления), максимальные интервалы времени между испытаниями, приведенные в 7.2, могут быть продлены на основании результатов оценки риска и при условии, что результаты мониторинга удовлетворяют заданным пределам.

7.4 Любые изменения, предполагаемые для внесения в чистое помещение (зону), должны быть оценены с точки зрения риска. Ряд изменений может потребовать проведения внеплановой квалификации:

- существенные изменения в системе HVAC;
- длительные простои в работе воздухотехники;
- замена или репарация финишных фильтров;
- перепланировка помещений;
- подвод новых коммуникаций;
- замена технологического оборудования, если предполагается увеличение выделения частиц во время проведения технологических процессов.

7.5 При проведении оценки риска следует учитывать возможность накопления незначительных изменений со временем. Для чистых помещений и систем подготовки воздуха, в частности, должно быть рассмотрено следующее (не ограничиваясь этим):

1) для систем HVAC:

- количество аварий, поломок, срок службы оборудования (двигатели, вентиляторы, фильтры, увлажнители и др.);
- периодичность и результаты профилактического обслуживания, а также соответствие заменяемого оборудования или деталей требованиям проекта;
- наличие подготовленного персонала и СОП;

1) для чистых помещений:

- состояние помещений (стены, потолки, полы, стыки и пр.);
- количество выполненных за время эксплуатации планово-предупредительных ремонтных работ и их результаты;
- соответствие применяемых для таких работ материалов требованиям проектных спецификаций;
- результаты микробиологического контроля воздуха и поверхностей, наличие негативных тенденций;
- факты выявления недопустимых микроорганизмов;
- результаты мониторинга других параметров (например, расхода воздуха, визуализации потоков);
- объемы производства и количество занятого персонала в сравнении с первоначальной квалификацией.

Приложение А
(рекомендуемое)

Основные испытания и измерения, выполняемые при квалификации чистых помещений

Основные инструментальные испытания и измерения, выполняемые по стадиям квалификации, и критерии приемлемости для них приведены в таблицах А.1 и А.2.

Таблица А.1 – Основные испытания и измерения, выполняемые по стадиям квалификации

Испытание/измерение	Примечание
Квалификация монтажа (IQ)	
Геометрические размеры помещений. Площадь (объем) помещения	
Производительность кондиционеров	
Соотношение рециркуляционного и наружного воздуха (если применимо)	
Перепад давления на фильтрах кондиционеров	Включая фильтры тонкой очистки
Расходы приточного и вытяжного воздуха	Может выполняться на стадии квалификации функционирования
Температура и относительная влажность воздуха	После кондиционеров
Целостность установленных эффективных и высокоэффективных фильтров	
Герметичность ограждающих конструкций	
Освещенность	
Квалификация функционирования (OQ)	
Перепад давления между помещениями и определение избыточного давления	Кроме чистых зон, не являющихся полностью закрытыми
Восстановление (деконтаминация)	
Концентрация аэрозольных частиц	
Температура и относительная влажность воздуха	В помещениях
Скорость потока воздуха	Зоны с однонаправленным потоком
Однородность скорости потока воздуха	Зоны с однонаправленным потоком
Направление потока воздуха, визуализация потока	
Квалификация эксплуатации (PQ)	
Перепад давления между помещениями и определение избыточного давления	Кроме чистых зон, не являющихся полностью закрытыми
Скорость потока воздуха	Зоны с однонаправленным потоком Примечание – При наличии технической возможности
Концентрация аэрозольных частиц	
Содержание микроорганизмов в воздухе	
Содержание микроорганизмов на поверхностях	
Температура и относительная влажность воздуха	

Таблица А.2 – Критерии приемлемости для испытаний и измерений

Испытание /измерение	Критерий приемлемости
Геометрические размеры помещений. Площадь (объем) помещения	Отклонение измеренных площадей и объемов построенных помещений от проектных значений не более $\pm 5\%$;
Производительность кондиционеров	В соответствии с проектом (минус 10 %/плюс 20 %)
Соотношение рециркуляционного и наружного воздуха (если применимо)	В соответствии с проектом (минус 10 %/плюс 20 %)
Перепад давления на фильтрах кондиционеров	В соответствии с сертификатом на фильтр.
Расходы приточного и вытяжного воздуха	Расход воздуха в соответствии с проектом (минус 10 %/плюс 20 %)
Перепад давления между помещениями и определение избыточного давления	В соответствии с проектом, но не ниже нормативного значения перепада давления между помещениями разного класса чистоты (10-15 Па)
Целостность установленных эффективных фильтров (группа E) Примечание – Здесь и далее классификация фильтров в соответствии с ГОСТ EN 1822-1.	Значение коэффициента проскока не должно превышать заданного значения для фильтра данного класса более чем в 5 раз Примечание – См. СТБ ISO 14644-3, раздел В.6.
Целостность установленных высокоэффективных фильтров (группы H и U)	Допустимая локальная утечка частиц для фильтров класса: H13 – $\leq 5 \times 10^{-3}$; H14 – $\leq 5 \times 10^{-4}$; U15 – $\leq 1,5 \times 10^{-4}$
Освещенность	В соответствии с проектом
Концентрация аэрозольных частиц	См. ТКП 030 (таблицу 1 настоящего ТКП)
Температура воздуха	(18+24) °C
Относительная влажность воздуха	(30+65) %
Восстановление (деконтаминация)	Не более 20 мин (в соотношении 100 : 1 для зон В и С); (в соотношении 10 : 1 для зон D)
Скорость однонаправленного потока воздуха	Нормативное значение (0,45 \pm 0,09) м/с. Примечание – В закрытых изоляторах, перчаточных боксах допускается однонаправленный поток с меньшими скоростями (но не ниже 0,2 м/с)
Однородность скорости однонаправленного потока воздуха	$\pm 20\%$ от среднего значения скорости в зоне с однонаправленным потоком
Направление потока воздуха, визуализация потока	См. Б.7.1
Содержание микроорганизмов в воздухе, КОЕ/м ³	Зона А – <1 Зоны В, С, D: (см. таблица 4 приложения 1 ТКП 030)
Содержание микроорганизмов на поверхностях, КОЕ/пластину, КОЕ/25 см ²	Зона А – <1 Зоны В, С, D: (см. таблица 4 приложения 1 ТКП 030)

Приложение Б (справочное)

Краткое описание испытаний

Методы испытаний, применяемые при квалификации чистых помещений и чистых зон, требования к испытательному оборудованию и проведению испытаний приведены в СТБ ISO 14644-3. В стандарте приведены методы испытаний для двух типов чистых помещений и чистых зон (с однонаправленным и неоднаправленным потоком воздуха) и для трех состояний чистого помещения (построенное, оснащенное, эксплуатируемое). В настоящем приложении приведено лишь краткая информация по испытаниям.

Б.1 Измерение скорости потока воздуха в воздуховоде

Данный вид измерений в основном применяется для определения производительности HVAC-систем. Допускается выполнять измерения расхода воздуха внутри воздуховодов, подающих непосредственно в помещение или удаляющих из него воздух, если имеется свободный доступ к воздуховодам, а риск загрязнения подаваемого или рециркулирующего воздуха минимален. Метод имеет ограниченное применение для определения расхода воздуха в отдельных помещениях, поскольку для надлежащего выполнения измерений в воздуховоде требуется сделать большое количество отверстий

Б.2 Измерение скорости или расхода воздуха в помещении

В чистом помещении следует измерять расход подаваемого (при необходимости и удаляемого из него) воздуха для контроля и сравнения с проектными данными фактических значений производительности систем приточной и вытяжной вентиляции, а также определения воздушного баланса и кратности воздухообмена. С этой целью измеряется расход воздуха или скорость воздушного потока на выходе финишных фильтров и на входе вентиляционных решеток вытяжной вентиляции в чистом помещении. Общий расход воздуха может использоваться для расчета кратности воздухообмена (числа циклов воздухообмена в час). Измерение расхода воздуха может выполняться в любом из трех состояний чистого помещения.

Б.3 Герметичность ограждающих конструкций

Для чистых помещений, в которых выполняются наиболее критические и ответственные операции, необходимо продемонстрировать отсутствие инфильтрации в него загрязнений из более загрязненных соседних помещений. Контроль утечек через ограждающие конструкции должен проводиться в чистом помещении до сдачи его заказчику или по окончании основных работ по реконструкции. Проводить такие трудоемкие испытания при эксплуатации чистого помещения целесообразно только в случае превышения нормируемой концентрации частиц в воздухе, если исключены другие возможные причины такого превышения.

Б.4 Измерение скорости и однородности скорости однонаправленного потока

В зонах с однонаправленным потоком воздуха определяют скорость и однородность скорости воздушного потока.

Б.5 Измерение перепада давления

В чистом помещении, как правило, необходимо обеспечить движение воздуха от более чистых участков в сторону менее чистых. Соответственно в чистых помещениях или зонах более высоких классов чистоты надо устанавливать давление, превышающее давление на смежных, менее чистых участках. При этом прямое измерение величины давления не является подходящим методом контроля, необходимо измерение перепада давления. Перепад давления измеряется после того как установлено соответствие скорости потока воздуха или расхода воздуха заданным требованиям. Измерение перепада давления может проводиться для каждого состояния помещения.

Примечания

- 1 При мониторинге (текущем контроле) в помещениях обычно контролируют избыточное давление с использованием дифференциального манометра, один из выходов которых сообщается с внешней средой за пределами чистого помещения.
- 2 Контроль перепада давления не проводится для чистых зон, которые не являются полностью закрытыми.

Б.6 Испытание целостности установленной системы фильтрации

Важной частью программы квалификации чистого помещения является испытание финишных фильтров на утечки аэрозольных частиц и герметичность их установки. Повреждение фильтров может произойти при их транспортировке, распаковке и установке, кроме того, достаточно сложно добиться полной герметичности их системы крепления.

Испытание целостности и герметичности установленных фильтров должно выполняться при квалификации новых или при повторной квалификации существующих чистых помещений, а также после замены и (или) ремонта финишных фильтров. Испытания выполняются в построенном или оснащем состоянии чистого помещения (зоны) любого класса: А, В, С, D.

Для фильтров групп Н и U испытание целостности заключается в обнаружении локальных утечек методом сканирования и определении приемлемости величины утечки в сравнении с установленным значением для фильтра данного класса.

В случае технической невозможности применения метода сканирования (например, для фильтров, установленных в воздуховодах) испытание проводят путем стационарного измерения счетной концентрации и определяют интегральный коэффициент проскока.

Испытание целостности фильтров классов Н и U проводят под нагрузкой тестовым аэрозоле. Испытание целостности фильтров группы Е допускается проводить без нагрузки тестовым аэрозоле.

Испытания целостности установленных в потолок эффективных воздушных фильтров группы Е выполняют путем определения интегрального коэффициента проскока. Могут быть использованы метод сканирования и метод стационарного измерения счетной концентрации.

Б.7 Определение направления потока воздуха, визуализация потока**Б.7.1 Характеристика потоков воздуха**

В чистых помещениях применяются однонаправленные и неоднаправленные потоки воздуха. Комбинация двух потоков дает смешанный поток. В чистых помещениях класса А применяются, как правило, однонаправленные потоки воздуха, для менее чистых помещений характерны неоднаправленные и смешанные потоки воздуха.

Однонаправленный поток воздуха (вертикальный или горизонтальный) направлен от зон притока к вытяжкам, которые располагают примерно одна против другой, чтобы обеспечивалось максимально возможное прямолинейное движение потока воздуха. Направление движения однонаправленного потока и его скорость должны обеспечивать эффективность разделения чистой рабочей зоны от менее чистой внешней среды и отсутствие обратного движения воздуха, поскольку оно может иметь риск загрязнения. Физические препятствия потоку (технологическое оборудование), выполняемые операции, движения персонала и перемещение продукта могут вызывать нарушения однонаправленного потока.

Неоднаправленные потоки воздуха в чистых помещениях движутся от приточных фильтров, расположенных в различных местах, и удаляются через вытяжки. Фильтры могут быть расположены через равные интервалы по всему чистому помещению или над ядром процесса, сгруппированы или размещены иным образом в зависимости от назначения чистого помещения, конкретной планировки и размещения оборудования. Неоднаправленный (турбулентный) поток воздуха в помещении должен обеспечивать эффект продувки помещения, отсутствие застойных зон, обтекание технологического оборудования, унос загрязнений, образующихся в результате процесса, в систему вытяжной вентиляции и т.д.

Правильность движения воздуха в помещениях с однонаправленными и неоднаправленными потоками можно проверить с помощью методов визуализации воздушных потоков.

Б.7.2 Описание методов визуализации

Проверка направления потока воздуха и визуализация его движения могут выполняться следующими методами:

- а) использованием нитей;
- б) введением частиц;
- в) построением распределения скоростей потоков воздуха.

Методы а) и б) являются качественными, для визуализации потоков воздуха используют нити или видимые частицы. Необходимо убедиться в том, что, попадая в турбулентно вентилируемое чистое помещение, частицы дыма или тумана будут быстро в нем рассеиваться. Участки, где дым или туман рассеивается медленно, являются местами, где могут накапливаться загрязнения.

Б.7.2.1 Использование нитей

Сущность метода заключается в наблюдении за нитями (шелковыми нитями, отдельными нейлоновыми волокнами, флажками или тонкими лентами), которые крепятся к штырькам или точкам пересечения проволочной сетки, находящимися в потоке воздуха.

Это дает видимую картину направления потоков воздуха и их изменения из-за турбулентности. Целесообразно использовать эффективную подсветку и видеозапись или фотографию полученной картины потоков воздуха. Для определения угла отклонения нитей (с помощью, например, фотографии) следует выполнить измерения в двух точках (например, на расстоянии от 0,5 до 2 м). Отклонение потока воздуха от заданного направления, как правило, не должно превышать 14 градусов.

Б.7.2.2 Использование генераторов тумана

При использовании данного метода наблюдают и оценивают поведение частиц, которые вводят в поток воздуха. Применение боковых источников света и использование темного фона позволяет распознать мельчайшие количества тумана. Для генерации тумана рекомендуется использовать приборы, работающие по принципу ультразвукового распыления, смешивания водяного пара с холодным инертным газом (например, азотом) или другие. Источник тумана должен быть выбран так, чтобы исключить загрязнения воздуха и поверхностей чистого помещения.

Б.7.2.3 Построение распределения скоростей потоков воздуха

При необходимости используется метод построения распределения скоростей воздуха.

Полная картина воздушных потоков внутри чистого помещения может быть получена путем измерения скорости и направления движения воздуха по всему сечению помещения. Измерения можно проводить с помощью многонаправленного ультразвукового анемометра, который определяет значения скорости воздуха по различным направлениям в пространстве. Однако и обычный анемометр с прикрепленным к нему стримером даст вполне приемлемые результаты. Полученные данные можно наглядно представить в виде графической схемы, показывающей двумерную картину распределения направлений и скоростей воздушных потоков в чистом помещении в виде стрелок различной длины, пропорциональной величине скорости воздуха.

Б.8 Определение времени восстановления

Время восстановления или деконтаминации – это время, за которое система вентиляции и кондиционирования воздуха приводит чистоту воздуха в помещении в приемлемое состояние после возникновения кратковременного значительного загрязнения воздуха. Этот показатель важен для практического применения, так как определяет время, в течение которого нельзя снова приступать к работе после возникновения кратковременных выбросов загрязнений в помещении, а также примерно то время, которое должно пройти после очистки помещения перед началом работы.

Время восстановления определяется только для чистых зон с неоднаправленным потоком воздуха, поскольку способность восстанавливать чистоту зависит от кратности воздухообмена, расположения мест притока и вытяжки воздуха и картины воздушных потоков в помещении. Данное испытание может выполняться в построенном или оснащеном состоянии чистого помещения.

Время восстановления определяется как время снижения счетной концентрации частиц в чистом помещении, в течение которого искусственно созданная с превышением допустимых значений концентрация аэрозольных частиц размером $\geq 0,5$ мкм уменьшается в 100 раз. Непосредственное определение времени восстановления в соотношении 100 : 1 возможно в том случае, если в помещении может быть достигнута и измерена начальная концентрация частиц не менее чем в 100 раз превышающая заданный уровень чистоты.

Предварительно измеряют концентрацию аэрозольных частиц в выбранной точке три раза с помощью дискретного счетчика. В случае если среднее измеренное значение концентрации частиц превышает допустимое значение, необходимо провести плановые мероприятия по восстановлению требуемого уровня чистоты помещения.

Примечание – Для чистых зон типа D создать концентрацию частиц, превышающую в 100 раз нормируемый показатель, весьма затруднительно. Кроме того, высокие концентрации аэрозоля могут привести к загрязнению поверхностей чистого помещения. По этой причине в чистых зонах класса D данное испытание допускается проводить в соотношении 10 : 1.

Б.9 Определение концентрации аэрозольных частиц

Только после того как вышеперечисленные испытания дадут удовлетворительные результаты, можно проводить заключительные измерения, чтобы убедиться в том, что концентрация аэрозольных (взвешенных в воздухе) частиц не превышает предельно допустимого значения для соответствующего класса чистого помещения (зоны), указанного в таблице 1 настоящего ТКП.

Соответствие классу чистого помещения (зоны) должно определяться путем выполнения измерений концентрации частиц для обоих указанных в таблице 1 размеров частиц: $\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм. Для определения концентрации аэрозольных частиц используют счетчик отдельных частиц.

Минимальное количество точек пробоотбора N_L определяется по таблице Б.1. Таблица Б.1 определяет количество точек пробоотбора в зависимости от площади каждого чистого помещения (зоны), обеспечивающее, по крайней мере, 95%-ную доверительную вероятность того, что, по крайней мере, 90% всех точек пробоотбора не выходит за пределы заданного класса.

Таблица Б.1 – Минимальное количество точек отбора проб (по [3])

Площадь, меньшая или равная указанной, м ²	Минимальное количество точек отбора проб воздуха (N_L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27

Чтобы расположить точки пробоотбора в чистом помещении:

- 1) определяют по таблице Б.1 минимальное количество точек N_L ;
- 2) затем разделяют чистое помещение (зону) на N_L секторов равной площади;
- 3) в каждом из секторов выбирают место расположения точки отбора пробы, обеспечивающее репрезентативность измерения относительно характеристик этого сектора;
- 4) для каждой точки располагают пробоотборник счётчика частиц на высоте проведения рабочих операций.

Примечания

1 Для критических зон, выделенных на основании анализа рисков, могут быть заданы дополнительные точки пробоотбора. Их количество и размещение должно быть также определено и согласовано.

2 Для облегчения разделения на равные сектора могут быть добавлены дополнительные сектора и соответствующие им точки отбора проб.

3 Для чистых помещений или чистых зон с неоднаправленными потоками воздуха точки пробоотбора не будут гарантировать репрезентативности измерений, если они расположены непосредственно под источниками поступления воздуха, не обеспечивающими его рассеяния по помещению.

Минимальный объем пробы воздуха для целей классификации чистого помещения (зоны) (при квалификации) должен составлять:

- для зоны А – 1 м^3 ;
- для зоны В – $0,7 \text{ м}^3$;
- для зон С и D – $0,028 \text{ м}^3$.

Объем проб воздуха, отбираемых в зонах А и В во время ежедневного мониторинга, может быть меньшим соответственно 1 и $0,7 \text{ м}^3$, однако при определении объема пробы и периодичности отбора проб необходимо учитывать любое вмешательство персонала, непредвиденные события во время процесса и сбои в работе оборудования.

Примечание – Основные требования к системам постоянного мониторинга аэрозольных частиц в чистых зонах приведены в ТКП 030.

Во время отбора пробоотборник должен быть установлен навстречу воздушному потоку. В зонах с однонаправленным потоком воздуха рекомендуется применять изокинетический пробоотборник.

Примечания

1 При изокинетическом отборе проб средняя скорость воздуха, входящего в пробоотборник, равна средней скорости однонаправленного потока воздуха в точке отбора.

2 Размеры входного отверстия пробоотборника зависят от скорости отбора пробы счетчиком и скорости потока воздуха и должны быть такими, чтобы обеспечивалось уравнивание скорости потока воздуха и скорости отбора пробы.

В случае неоднаправленного потока пробоотборник направляется вертикально вверх. Трубка, идущая от пробоотборника к входному отверстию счетчика, должна иметь минимально необходимую длину и быть изготовлена из специальных материалов с низкой способностью к адсорбции аэрозольных частиц.

Примечания

1 Если при проведении измерений для какой-либо точки получен аномально высокий результат, причина которого может быть связана с процессом измерения, такой результат может быть отброшен с занесением соответствующей пометки в протокол и проведением нового измерения.

2 Если при проведении измерений для какой-либо точки получен аномально высокий результат, причина которого может быть связана с техническими проблемами в чистом помещении или оборудовании, такая причина должна быть идентифицирована, предприняты меры для ее устранения и проведены повторные измерения для данного сектора, прилегающих секторов и любых других секторов, на которые могло быть оказано влияние.

Результат каждого измерения записывается как количество частиц в кубическом метре воздуха (концентрация частиц). Если в одной точке произведено два или более отбора проб, из данных каждого измерения рассчитывается среднее значение для каждого размера частиц.

Чистое помещение (зона) соответствует заданному классу чистоты воздуха, если средние концентрации частиц в каждой из точек пробоотбора (выраженные в количестве частиц в кубическом метре) для каждого из рекомендованных размеров не превышают максимально допустимые значения концентраций, указанные в таблице 1 с учетом состояния (оснащенное или функционирующее) чистого помещения (зоны). Это соответствие должно подтверждаться для всех проверяемых точек чистого помещения (зоны).

Одновременно должно быть подтверждено достижение нормируемых значений других параметров, измеренных и определенных в соответствии с Б.1 – Б.8.

Обычно при классификации чистых помещений применяют счетчики отдельных частиц, использующие рассеяние света. Счетчик отдельных частиц, в основе работы которого лежит принцип рассеяния света, – это прибор, позволяющий проводить счет отдельных взвешенных в воздухе частиц, определять их размер и выдавать данные о размере частиц, под которым понимается эквивалентный оптический диаметр. Минимальные требования к параметрам счетчика частиц приводятся в таблице Б.2.

Таблица Б.2 – Требования к параметрам счетчика частиц, работающего на принципе рассеяния света

Параметр	Значение/характеристика
Пределы/диапазон измерений	Концентрация частиц до $3,5 \cdot 10^7/\text{м}^3$
Чувствительность/разрешение	От 0,3 до 5 мкм с разрешением размера не более 10 %
Погрешность измерения	± 20 % величины концентрации
Периодичность калибровки	Не более 12 мес
Эффективность счета	(50 ± 20) % при минимальном пороговом размере и (100 ± 10) % для частиц, размер которых не менее чем в 1,5 раза превышает минимальный пороговый размер

Калибровка и проверка работоспособности счетчика частиц, работающего по принципу рассеяния света, должны проводиться в соответствии с [4].

Б.10 Определение содержания микроорганизмов в воздухе и на поверхностях

Методы измерения концентрации микроорганизмов в воздухе и на поверхностях приводятся в ТКП 096 и ТКП 441.

Б.11 Контроль параметров микроклимата (по [5])

Контроль параметров микроклимата при квалификации и мониторинге чистых помещений необходим для обеспечения наиболее благоприятных условий для технологических процессов и обслуживающего персонала. Цель данных испытаний – показать способность системы вентиляции и кондиционирования поддерживать в зоне испытаний уровень температуры и влажности (выраженной относительной влажностью или точкой росы) в заданных пределах в течение периода времени, установленного заказчиком.

Б.11.1 Процедура измерений

Точки измерения температуры, относительной влажности и скорости воздушного потока распределяются равномерно по всему помещению при отсутствии источников локального тепловыделения, охлаждения или влаговыделения. Указанные параметры микроклимата в чистом помещении измеряют на высоте 1 м от пола помещения при работах, выполняемых персоналом сидя, и на высоте 1,5 м – при работах, выполняемых персоналом стоя. Измерения температуры и относительной влажности проводят в одних и тех же точках. Рекомендуется выбирать дополнительные точки измерения указанных параметров с учетом требований технологических процессов и вести постоянный мониторинг параметров микроклимата. Порядок проведения измерений определяется с учетом назначения чистого помещения.

В каждой точке проводят не менее трех измерений каждого параметра и вычисляют среднее значение (в каждой точке). Минимальное количество точек измерения определяется в соответствии с таблицей Б.2.

Таблица Б.2 – Зависимость количества точек измерения температуры и относительной влажности от площади чистых помещений [5]

Площадь помещения, м ²	Количество точек измерения
До 100 включительно	4
От 101 до 400 включительно	8

Свыше 400	Количество точек определяют с учетом расстояния между ними, которое не должно превышать 10 м
-----------	--

Б.11.2 Средства измерений

Температуру и относительную влажность воздуха измеряют разными средствами измерений температуры и влажности (психрометром, термометром, термографом, гигрографом, термогигрометром) (см. таблицу Б.3).

Таблица Б.3 – Требования к основным техническим характеристикам средств измерений для контроля параметров микроклимата

Измеряемый параметр	Технические характеристики
Относительная влажность воздуха	Диапазон измерения относительной влажности, %: 0 – 100 Пределы допускаемой абсолютной погрешности измерения относительной влажности, %: ± 5
Температура воздуха	Диапазон измерения температуры, °С: минус 5 – + 55 Предел допускаемой абсолютной погрешности измерения, °С: $\pm 0,5$

Б.11.3 Критерии

Измеренные значения температуры и относительной влажности должны соответствовать требованиям технологического процесса и значениям, указанным в проектно-технической документации. Если нет специальных требований технологических процессов, тогда нормы температуры и относительной влажности воздуха рекомендуется устанавливать в соответствии с санитарными нормами [5].

Приложение В (справочное)

Разработка программы мониторинга чистого помещения [1]

В.1 Вопросы для рассмотрения

При разработке программы мониторинга чистого помещения (зоны) при его эксплуатации следует рассмотреть и принять во внимание различные факторы, связанные с помещениями, оборудованием или системами для отбора проб и проведения измерений, технологическим процессом и оборудованием, персоналом и др.

В.1.1 Определение параметров эксплуатации, требующих мониторинга

С целью определения параметров, влияющих на эффективность работы чистого помещения и поддержание требуемого уровня чистоты производственной среды при выполнении технологического процесса необходимо принять во внимание:

- 1) источники загрязнения и их влияние на деятельность в чистом помещении или чистой зоне в критических или репрезентативных для чистоты воздуха точках чистого помещения или чистой зоны;
- 2) параметры эксплуатации, которые могут влиять на уровень чистоты, такие как перепад давления, скорость и однородность воздушного потока, объем воздушного потока, эффективность вентиляции, температура, относительная влажность;
- 3) нормальный и энергосберегающий режимы работы системы подготовки воздуха;
- 4) состояние чистого помещения (оснащенное или эксплуатируемое);
- 5) количество персонала и уровень его активности (например, при пересменке).

В.1.2 Организация измерений и отбора проб

В.1.2.1 Выбор способа осуществления мониторинга (ручной и (или) автоматический), методики проведения измерений параметров, а также следующее:

- требования к разрешению, точности и калибровке измерительной системы, включая, в случае счетчиков частиц, эффективность и ограничения для системы сбора частиц;
- расположение компонентов системы мониторинга, включая требования к доступу для обслуживания и калибровки;
- расположение прибора или пробоотборного устройства, его ориентация;
- определение частоты измерений параметров или отбора проб, достаточной для выявления отклонений;

В.1.2.2 Возможное влияние на проведение мониторинга или полученные результаты следующего (не ограничиваясь этим):

- температура и относительная влажность;
- процедуры очистки и используемые моющие средства и средства дезинфекции;
- используемые в производстве материалы и (или) факторы, связанные с технологическим процессом;
- потенциальные конвективные потоки воздуха, например, из-за горячих поверхностей.

В.1.2.3 Любые потенциальные неблагоприятные воздействия системы отбора проб на процесс или технологическую среду (например, влияние в небольшом закрытом пространстве воздуха, удаляемого счетчиком частиц).

В.1.2.4 Результаты квалификации чистого помещения (зоны):

- визуализация воздушных потоков;
- кратность воздухообмена;
- время восстановления.

В.1.2.5 Параметры, связанные с уборкой и техническим обслуживанием.

Объем и (или) частота процедур очистки и технического обслуживания, а также их влияние на уровни аэрозольных частиц, как во время проведения, так и сразу же после завершения процедуры.

В.1.2.6 Параметры, связанные с процессом или техническим обслуживанием оборудования.

Такие параметры могут включать (но не ограничиваются ими) демонтаж, очистку и сборку оборудования (для таких работ может быть полезен контроль времени восстановления после демонтажа и очистки до возобновления стандартной операции).

В.1.3 Влияние персонала

В.1.3.1 Стандартные позиции и передвижения персонала во время критических производственных операций.

В.1.3.2 Численность персонала, занятость и продолжительность работы.

В.1.4 Влияние оборудования

В.1.4.1 Оценка возможных изменений воздушных потоков, вызванных оборудованием.

В.1.4.2 Оценка оборудования как возможного источника выделения частиц, например, вследствие трения (конвейерные системы) или в результате процессов, таких как запайка стеклянных ампул и сварка туб.

В.1.5 Оценка результатов

В.1.5.1 Способы регистрации результатов мониторинга и порядок управления данными.

В.1.5.2 Методы оценки результатов, включая выявление тенденций изменения параметров, а также формат отчетов.

В.1.5.3 Определение критериев приемлемости и установление пределов (единого предела, требующего принятия мер или предела предупреждения и предела, требующего принятия мер).

В.1.6 Система (-ы) мониторинга

В.1.6.1 Требования к вводу в эксплуатацию и испытанию.

В.1.6.2 Требования к техническому обслуживанию систем (-ы) мониторинга.

В.2 Мониторинг перепада давления

При установлении системы мониторинга перепада давления в чистых помещениях или чистых зонах должны быть рассмотрены факторы, приведенные в В.2.1 – В.2.2.

В.2.1 Выбор метода управления колебаниями давления, вызываемых, например открыванием дверей или периодической работой локальных вытяжных систем. Наиболее распространенным методом для минимизации этих отклонений является введение задержки по времени до наступления пределов (предупреждения или требующего принятия мер).

В.2.2 Определение принципа работы системы мониторинга (измерение перепада давления между помещениями или окружающей средой или измерение разности по отношению к установленному значению избыточного давления).

В.2.3 Установление предела предупреждения и предела, требующего принятия мер с учетом обычных (стандартных) колебаний давления, вызванных такими факторами, как открывание и закрывание дверей, влияние ветра на здания и др.

В.2.4 Контроль перепада давления может осуществляться путем периодического наблюдения или с помощью автоматизированной системы.

В.3 Мониторинг частиц

При установлении системы мониторинга частиц в режиме реального времени должны быть рассмотрены факторы, приведенные в В.3.1 – В.3.5.

В.3.1 Конструкция системы на основании оценки следующих характеристик:

- эффективность сбора частиц;
- пригодность для контроля частиц выбранного размера (-ов);
- доступность и удобство технического обслуживания, калибровки и ремонта.

Примечания

1 Эти аспекты будут влиять на выбор между использованием локальных счетчиков частиц для каждой точки отбора или одного счетчика частиц с системой пробоотборников и длинных пробоотборных трубок (системой сбора частиц) или комбинированного варианта.

2 Использование длинных пробоотборных трубок не подходит для мониторинга частиц размером больше 5 мкм.

В.3.2 Скорость и расход воздуха при отборе проб и объем пробы воздуха.

В.3.3 Частота и продолжительность сбора каждой пробы воздуха (определяется скоростью отбора).

В.3.4 Расположение пробоотборного устройства и его ориентация по отношению к воздушному потоку (например, изокINETический или не изокINETический отбор).

Примечание – Нецелесообразно размещение пробоотборных устройств непосредственно под финишным высокоэффективным фильтром, поскольку такое положение не типично для чистого помещения или чистой зоны с неоднаправленным воздушным потоком и может препятствовать обнаружению загрязнения при эксплуатации.

В.3.5 Потенциальное неблагоприятное воздействие самой системы отбора проб на процесс или производственную среду.

В.4 Мониторинг скорости и объема воздушного потока

Для определения системы мониторинга скорости воздушного потока или объемного расхода воздуха должно учитываться следующее.

В.4.1 Метод измерения (скорость воздушного потока или объем).

В.4.2 Размещение измерительного оборудования с точки зрения репрезентативности измерения для системы, которая подлежит мониторингу.

Примечание – На репрезентативность измерения, связанную с местоположением измерительного оборудования, неблагоприятное воздействие может оказать турбулентность воздушного потока, неравномерность скорости и другие факторы.

Библиография

- [1] ISO 14644-2:2015 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration
(Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2: Мониторинг для подтверждения чистоты эксплуатируемого чистого помещения по концентрации частиц)
- [2] А.Е. Федотов «Чистые помещения» Глава 9. Контроль параметров воздуха чистых помещений, «Асинком», Москва, 2003 г.
- [3] ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration
(Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1: Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц)
- [4] ГОСТ Р ИСО 21501-4-2012 Получение распределения частиц по размерам. Оптические методы оценки отдельных частиц. Часть 4. Счетчики частиц в воздухе для чистых зон, работающие на принципе рассеяния света
- [5] Санитарные нормы и правила
Требования к микроклимату рабочих мест в производственных и офисных помещениях, Гигиенический норматив «Показатели микроклимата производственных и офисных помещений» Утверждены постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.04.2013 г. №33

Директор государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н.	Гапанович В.Н.
Заведующий отделом квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Потапкина И.Н.
Ведущий научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.т.н.	Шкут В.М.
Старший научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Гирстун С.И.
Младший научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Алиновский Е.Л.
Младший научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Пашкевич К.А.