

СИСТЕМА СЖАТОГО ВОЗДУХА: ВЫБОР КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ ДЛЯ КВАЛИФИКАЦИИ И МОНИТОРИНГА ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ

А.Г. Белинский,
начальник отдела
валидации
ООО «ЛабПромИнжиниринг»

Говоря о системах сжатого воздуха на фармацевтических производствах, прежде всего возникает вопрос о том, какие параметры контролировать? В первом приближении ответ на этот вопрос очевиден – твердые частицы, содержание влаги (точка росы), общее содержание масел и микробиологическая чистота. Что касается первых трех параметров, то нам в помощь ГОСТ Р ИСО 8573-1-2016 [1] (он же в оригинале ISO 8573:2010 [2]). Для микробиологической чистоты следует воспользоваться таблицей в п. 19 Приложения 1 cGMP EU. Однако при более детальном рассмотрении начинают возникать вопросы. В таблице 1 приведена итоговая классификация чистоты сжатого воздуха из стандарта ISO 8573, с учетом пояснений [6].

Сначала одно общее соображение. Классификация согласно стандарта ISO 8573, конечно же, может применяться, но при этом нужно четко понимать, что в тексте стандарта в принципе от-

сутствует слово «фарма» или какое-либо другое косвенное упоминание о том, что эти классы ультимативно необходимы для тех или иных фармацевтических применений. Более того, структура стандарта по вышеуказанным параметрам выводит классификацию вида A:B:C, исходя из чего класс чистоты сжатого воздуха может быть записан в виде 1:2:1 или 5:2:2, т.е. по разным параметрам воздух может иметь разные классы. Автору доводилось встречать такую классификацию на фармпредприятиях, более того, белорусский ТКП 199-2009 [8] даже содержит рекомендации в п. 6.1.9, что для стерилизующей фильтрации необходим класс 1:2:1, а для других применений достаточно иметь сжатый воздух «попроще». Другой вопрос, что автору более нигде не удалось найти таких рекомендаций. Нет такого указания ни в документах ISPE [6,7], без ответа по настоящее время остался подобный вопрос и на форуме ISPE (CoP Critical Utilities). Да и в самом

Таблица 1

Классификация чистоты сжатого воздуха согласно стандарту ISO 8573

Класс чистоты	Предельно допустимое число частиц в 1 м ³ в зависимости от размеров частиц d			Температура точки росы, °C (при атмосферном давлении)	Содержание масел, мг/м ³
	0,1 мкм < d ≤ 0,5 мкм	0,5 мкм < d ≤ 1,0 мкм	1,0 мкм < d ≤ 5,0 мкм		
1	≤ 20 000	≤ 400	≤ 10	≤ – 70	≤ 0,01
2	≤ 400 000	≤ 6 000	≤ 100	≤ – 40	≤ 0,1
3	–	≤ 90 000	≤ 1 000	≤ – 20	≤ 1
4	–	–	≤ 10 000	≤ + 3	≤ 5
5	–	–	≤ 100 000	≤ + 7	> 5
6	–	–	–	≤ + 10	–

Итоговый рапорт проб		
Идентификатор прибора:	Lasair III	
Серийный номер:	107698	
Откалибровано:	01/07/2015	
Место:	decont_25	
Рецепт:	decont_25	
24/02/2017 10:14:45		
24/02/2017 10:15:45#2		
Состояние пробы: Действит.		
Данные частиц		
μ	$\Delta N/m^3$	$\Sigma N/m^3$
0.3	1585909	1590323
0.5	4379	4414
1.0	35	35
3.0	0	0
5.0	0	0
10.0	0	0
00:01:00	0.028318	m^3/m
1a		

Итоговый рапорт проб		
Идентификатор прибора:	Lasair III	
Серийный номер:	107698	
Откалибровано:	01/07/2015	
Место:	decont_25	
Рецепт:	decont_25	
24/02/2017 10:00:41		
24/02/2017 10:01:41#3		
Состояние пробы: Действит.		
Данные частиц		
μ	$\Delta N/m^3$	$\Sigma N/m^3$
0.3	1303382	1312211
0.5	6957	8829
1.0	1624	1872
3.0	212	247
5.0	35	35
10.0	0	0
00:01:00	0.028317	m^3/m
1б		

Рис. 1. Пример распечаток с принтера счетчика частиц

ТКП 199-2009 в отношении частиц есть п. 6.1.4, где указано следующее: «По допустимому количеству твердых частиц и микроорганизмов сжатый воздух должен как минимум соответствовать требованиям к воздуху чистых зон, в которые он поступает».

Далее обсудим некоторые вопросы, связанные с конкретными параметрами.

Частицы

Первое, что бросается в глаза, если следовать классификации ISO 8573, то нам придется для высоких классов чистоты определять частицы размером 0,1 мкм. Сразу же оговорюсь, что далеко не всякий счетчик частиц, используемый на фармпредприятиях, имеет такой канал. Как правило, минимальные каналы по частицам, используемые на практике, это 0,3 мкм (необходим для проверки HEPA-фильтров на целостность) и 0,5 мкм (необходим для классификации чистых помещений по GMP и выполнения испытания по времени восстановления). Закупать отдельно счетчик с каналом 0,1 мкм только для классификации сжатого воздуха, вероятнее всего, никто не будет. Тем не менее, даже если такая ситуация и будет реализована, вне зависимости от этого, давайте посмотрим на стандартную распечатку (а, соответственно, и измерительные возможности) лазерного счетчика дискретных частиц на примере счетчика PMS Lasair III 310B (см. рис.1).

Мы видим каналы по частицам 0,3 мкм, 0,5 мкм, 1,0 мкм, 3,0 мкм, 5,0 мкм, 10,0 мкм, которые следует читать, как «0,3 мкм и более», «0,5 мкм и более» и т.п. Иначе это можно записать как « $\geq 0,3$ мкм» или «0,3 мкм $\leq$ », « $\geq 0,5$ мкм» или «0,5 мкм $\leq$ ». Далее мы видим две колонки – дифференциальные значения ($\Delta N/m^3$) и кумулятивные

значения ($\Sigma N/m^3$). Эти значения означают суммарное количество подсчитанных частиц указанного размера и более, а также разницу между подсчитанными значениями соседних каналов. Например, на рис. 1а для канала 0,5 мкм и более мы видим, что кумулятивное (суммарное) значение количества подсчитанных частиц составляет 4414, а дифференциальное – 4379. Вычитая из первого второе значение, мы получаем 35, т.е. кумулятивное (суммарное) значения количества подсчитанных частиц уже в рамках следующего канала (1,0 мкм и более). Для этого канала

кумулятивное значение равно дифференциальному, поскольку для следующего канала число подсчитанных частиц равно нулю. Пример по этой же распечатке, только в обратном порядке, для канала 0,3 мкм и более: кумулятивное количество частиц 1 590 323, дифференциальное – 1 585 909. Аналогично, вычитая из первого второе, получаем 4414 – кумулятивное количество частиц по каналу 0,5 мкм и более.

А что мы видим в требованиях стандарта ISO? Мы видим в нижних пределах всегда строгие неравенства, то есть всегда запись вида «X мкм <», что означает «более», а также нестрогие неравенства в верхних пределах, то есть всегда запись вида « $\leq$ Y мкм», что означает «менее или равно». Как легко убедиться, стандартные распечатки со счетчиков частиц не дают возможности строго привязаться к данным диапазонам. Как видно, имеется формальная ошибка, когда задаваемый стандартом диапазон не совпадает с получаемым одним из рекомендованных стандартом методом.

Например, если следовать распечатке, представленной на рис. 1а, и оценивать дифференциальные значения между каналами «1,0 мкм и 3,0 мкм» + «3,0 мкм и 5,0 мкм» (стандарт ISO ведь требует диапазон $1,0 \text{ мкм} < d \leq 5,0 \text{ мкм}$), то мы получим, что у нас насчитывается 35 частиц. Да, среди них есть и частицы строго 1,0 мкм, что не совсем соответствует требованию стандарта с его строгим неравенством по нижнему пределу, но «загрубляет его в худшую сторону», т.е. мы считаем «лишние частицы». Но, вместе с тем, благодаря тому, что частиц свыше 3,0 мкм не было обнаружено вовсе, мы легко выполняем любые неравенства в отношении размера частиц 5,0 мкм. И даже можем предположить, что у нас воздух соответствует классу 1 по содержанию

Таблица 2

Классификационная таблица чистых помещений (зон) из cGMP EU

Класс	Максимально допустимое количество частиц в 1 м³ воздуха при размере частиц равном или больше указанного			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 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

твёрдых частиц, если бы не отсутствие возможности определить количество частиц в диапазоне 0,1 мкм – 0,5 мкм с использованием такого счетчика, где нет канала 0,1 мкм. Но пока канал 0,1 мкм вынесем за скобки рассмотрения.

Пример другой ситуации – давайте взглянем на рис. 16. Тут мы уже видим, что были обнаружены частицы 0,5 мкм и более. Как тут быть? Мы точно также суммируем дифференциальные значения между каналами «1,0 мкм и 3,0 мкм» + «3,0 мкм и 5,0 мкм» и получаем значение $1624 + 212 = 1836$ частиц. Это включая частицы 1,0 мкм, но исключая собственно 5,0 мкм. Если мы хотим учесть частицы 5,0 мкм, то при такой настройке счетчика мы должны включить и следующее слагаемое, равное в данном случае 35*. Но в чём нюанс! Во-первых, это не будет «≤ 5,0 мкм», т.е. «не более 5,0 мкм» (как того требует стандарт), а будет «≥ 5,0 мкм», т.е. «5,0 мкм и более». Выделить собственно частицы размером 5,0 мкм не представляется возможным. Во-вторых, по тексту ГОСТ Р ИСО 8573-1-2016 в п. 5.2 есть такая фраза: «При обнаружении в пробе сжатого воздуха частиц с размерами более 5 мкм классы чистоты с 1 по 5 для классификации не применяются». Т.е. при невозможности отделить частицы размером строго 5,0 мкм от частиц размером более 5,0 мкм мы не можем однозначно применять предложенную стандартом классификацию.

В четвертой части стандарта [3] говорится о лазерных счетчиках частиц. Интересно, сколь-

ко и каких лазерных счетчиков частиц держали в руках разработчики стандарта? Говорю, возможно, излишне заносчиво и вальяжно, если бы не был свидетелем подобных неслучайностей в группе стандартов по чистым помещениям (14644) и, кстати, после подобных замечаний такие неслучайности успешно корректировались. Поэтому озвучиваю это публично и на этот раз. Поскольку весьма распространённой является ситуация, при которой все отдают себе отчет в неудобности применения стандарта, но редко кто озвучивает это вслух. Конечно, стандартом предлагается несколько методов измерения, в том числе и с применением микроскопа, когда проблемы отнесения частицы к тому или иному размерному диапазону не существует. Однако с практической точки зрения владельцы таких систем сжатого воздуха, в частности, на фармацевтических производствах, в комплект к стандартно используемым лазерным счетчикам дискретных частиц докупят максимум диффузор высокого давления. Ради оценки качества сжатого воздуха вряд ли кто-то будет стремиться потратить значительные суммы только ради этого отдельно взятого испытания, дабы «разобраться с неравенствами».

На практике с этим параметром все обстоит гораздо проще. Во-первых, в фармацевтической промышленности, повторюсь, никто не обязывает сжатому воздуху присваивать классы по ISO 8573. Во-вторых, сжатый воздух поступает в оборудование, находящееся в чистых помещениях (зонах), где воздух классифицируется уже в соответствии с требованиями GMP (см. таблицу 2).

Соответственно, можно не изобретать велосипед и спокойно классифицировать сжатый воздух по критериям, указанным в таблице 2. Сжатый воздух должен быть не хуже воздуха самих чистых помещений (зон). В этом случае вопрос об измерении частиц с размерами от 0,1 мкм до 0,5 мкм теряет смысл.

* При суммировании частиц ПО счетчика, очевидно, при округлении может давать погрешность, в указанном примере 1836 в сумме с 35 даст 1871, а не 1872, но в рассматриваемых примерах это не играет существенной роли. Также 35 частиц означает, что физически за 1 минуту отбора в счетчик попала всего 1 частица указанного размера и число 35 получено по пропорции в пересчете на 1 м³. Достоверность такой ситуации можно увеличить путем увеличения времени отбора пробы.

Точка росы

Ещё один параметр, чей физический смысл как бы лежит на поверхности. Более того, если проводить испытания при помощи индикаторных трубок, то вопрос физического смысла этого параметра может не возникнуть в «острой форме». Использование индикаторных трубок вполне себе прописано, в частности, в Европейской Фармакопее и производных от неё Фармакопеях [4,5], в проекте статьи 2.1.6 Фармакопеи ЕвразЭС они также присутствуют, и указано, что для паров воды относительное стандартное отклонение при использовании таких индикаторных трубок составляет $\pm 20\%$. Как это отклонение посчитано – вопрос номер два.

В ситуации, когда у нас всего пара-тройка делений (см. рис. 2), а прореагировавший слой достаточно расплывчат, мы имеем возможность только приблизительно оценить абсолютное влагосодержание и далее, используя таблицы преобразования, установить предельные значения температуры точки росы.

Чуть интереснее ситуация становится, когда мы захотим привязаться прямо к регламентируемому параметру, т.е. будем напрямую измерять точку росы при помощи специальных приборов. Вот здесь уже нам важно будет ясно понимать,

о какой точке росы идет речь. Точнее, при каком давлении мы будем этот параметр определять. Тут уже следует внимательно почитать ISO – в п. 5.3 в заголовке классификационной таблицы лихо написано «pressure dewpoint», если взять ГОСТ Р ИСО 8573-1-2016, то здесь перевод уже более адекватный не в смысле его буквальности, а именно в свете физического смысла определяемого параметра – «Температура точки росы». Но по-прежнему «за кадром» остается тот факт, при каком давлении нормирована эта самая точка.

Вместе с тем, даже беглого взгляда на рис. 3 достаточно, чтобы понять, что вопрос отнюдь не праздный. Уточнение в отношении того, что нормирована именно точка росы при атмосферном давлении, автор впервые встретил только в руководстве ISPE! [6]. Почему разработчики стандарта посчитали это утонение несущественным – трудно сказать.

Точка росы при атмосферном давлении (DP) всегда будет ниже, чем точка росы под давлением (PDP). Например, зафиксированная точка росы 5°C при давлении в распределительной сети 7 бар (PDP) в соответствии с графиком дает точку росы при атмосферном давлении (DP) уже порядка минус 20°C . Таким образом, осуществляя измерение точки росы специальным прибором

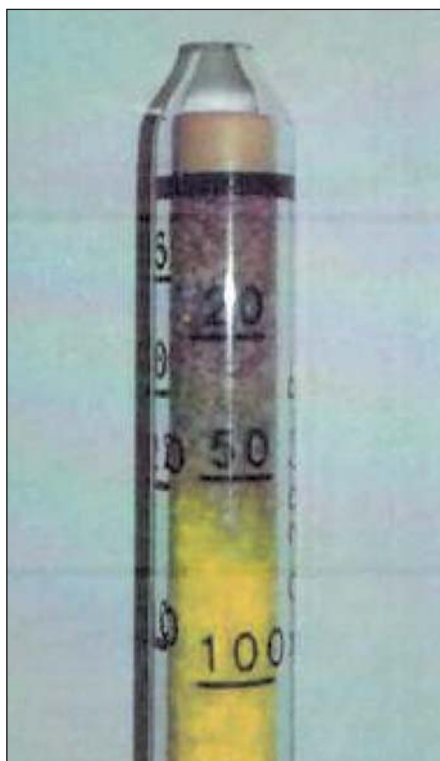


Рис. 2. Пример использованной индикаторной трубки для определения содержания влаги (Drager water vapour 20/a-p)

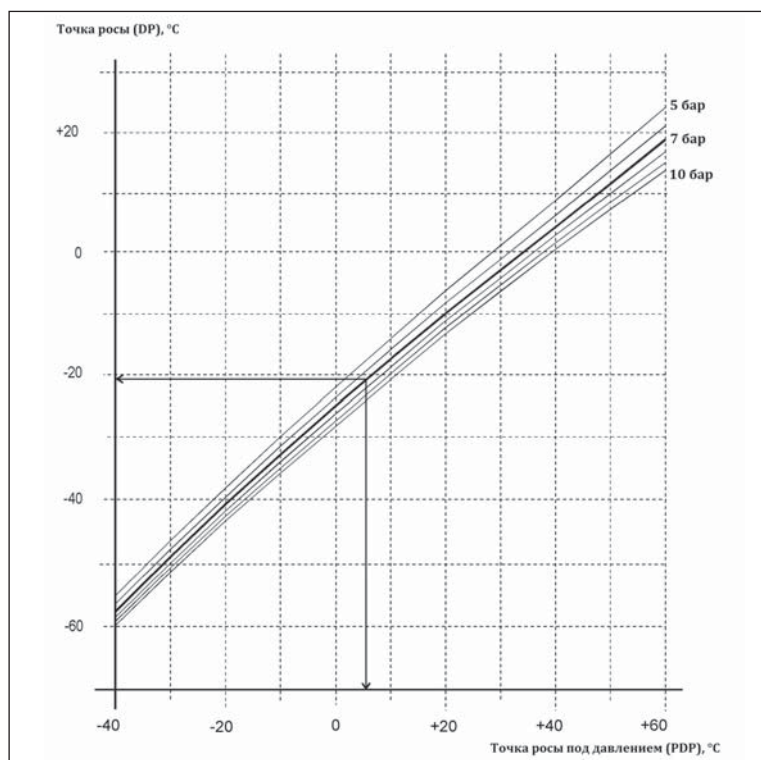


Рис. 3. Графическое преобразование точки росы (DP) и точки росы под давлением (PDP), $^{\circ}\text{C}$

нужно фиксировать и давление в этой точке. Чем выше давление в распределительной сети, тем выше разница. Только после пересчета в точку росы при атмосферном давлении (DP) мы можем сравнивать критерии с таблицей 1. Помимо графического определения точки росы существует большое количество калькуляторов, в т.ч. онлайн для целей пересчета значений DP vs PDP. Таким образом, для корректного измерения параметра точки росы нужно непременно фиксировать и давление в анализируемой точке распределительной сети.

В пункте 6.1. ГОСТ Р ИСО 8573-3-2016 мы можем видеть фразу «Точка росы может определяться при атмосферном или реальном давлении воздуха. Следует указывать значение давления воздуха, при котором точка росы определялась». Такой пункт можно интерпретировать, как возможность указать соответствие классу чистоты по влажности, как для атмосферного давления, так и для того давления, при котором воздух находится в системе, сделав соответствующую пометку. Учитывая указанные выше рекомендации ISPE [6], это, похоже, не так. В любом случае, поскольку пересчет значения влажности к атмосферному давлению не представляет серьезной сложности, главное – не забывать фиксировать давление, при котором определение влажности проводилось.

Общее содержание масел

Первый вопрос по популярности в отношении этого параметра, пожалуй, звучит так: «зачем определять общее содержание масел, если у нас используется безмасляный компрессор?». Вопрос абсолютно справедливый. Вместе с тем, и в Евро-

пейской Фармакопее в статье 1238 Medical Air [5] есть требование в отношении того, чтобы общее содержание масел не превышало $0,1 \text{ мг/м}^3$, и в современной сложившейся практике [7] упразднить это испытание никак нельзя, очевидно, по причине того, что компрессор может быть и безмасляным, но важно понимать, что окружающий воздух подается не загрязненный маслами. Мало ли какие ситуации возможны гипотетически, например, если рядом расположена ТЭЦ или автобусное депо? Впрочем, последнее предложение – это всего лишь предположение автора о причине, по которой как разработчики фармакопейных статей, так и разработчики руководств ISPE общее содержание масел регламентируют к контролю и мониторингу чистоты сжатого воздуха.

И тут возникает ряд практических вопросов. Для определения общего содержания масел также имеются в наличии индикаторные трубки или масляные импакторы. Но что важно в данном случае, их предельный диапазон чувствительности – это содержание масел от $0,1 \text{ мг/м}^3$ до $1,0 \text{ мг/м}^3$. Этого вполне достаточно для подтверждения соответствия требованиям Европейской Фармакопеи, но, опять-таки, недостаточно для подтверждения класса 1 в соответствии со стандартом ISO 8573! Используя индикаторные трубки или импакторы, мы можем только подтвердить, что мы ниже 3-го класса, если эти устройства ничего не покажут. Автору знакомы и другие подходы для более точного определения общего содержания масел – можно использовать специальные угольные трубки с последующим определением содержания масел методами газовой хроматографии или ИК-спектрофотометрии. Другое дело, насколько оправдан такой подход? Или сформу-

Чистые Помещения и технологические среды

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Архив
журнала**
2002-2017
Электронная версия

Уважаемые читатели!

Работа с электронным архивом журнала позволит сократить время на поиск важной информации, подбор материалов единой тематики и подготовку аналитических обзоров

Приобрести CD-диск

Вы можете через редакцию журнала и региональные подразделения Группы компаний ВИАЛЕК

Be sure. **testo**



Новинка!
Bluetooth
+ App

Меньший вес. Большая точность.

testo 420 - новый стандарт электронных балометров.

- Легкий: вес менее 3 кг (кожух 610 x 610 мм)
- Точный: выпрямитель потока для более точных измерений на вихревых диффузорах
- Удобный: быстрая установка, эргономичная форма, управление через мобильное приложение (через Bluetooth)

лируем иначе, для чего нам подтверждение именно класса 1 по ISO? Медицинский газ согласно Европейской Фармакопее должен содержать не более 0,1 мг/м³ масел, что соответствует классу 2 по ISO 8573. Если этот критерий соблюдается, возникает риторический вопрос, нужно ли определять точнее этот показатель?

В принципе, промышленность не стоит на месте, и на рынке доступны прекрасные онлайн-инструменты для определения общего содержания масел с использованием детектора фотоионизации (PID – *photoionization detector*). Не спору – удобно. Но и не дешево. Сопоставимо со стоимостью лазерного счетчика дискретных частиц. Конечно, есть вообще универсальные онлайн-решения, можно закрыть вопрос не только общего содержания масел, но и точки росы, и содержания твердых частиц. Тут, наверное, нужно сопоставлять соотношение стоимости работ при рутинном мониторинге этих параметров и разовой закупкой таких онлайн-приборов. Я в принципе выступаю за прогресс в этом отношении, но пока ещё не выяснил вопрос возможности метрологического обеспечения в наших широтах – в частности я запрашивал, но пока не получил ответ от ВНИИМ им. Менделеева, смогут ли они обеспечить поверку и/или калибровку подобных приборов – отправлять на периодическую калибровку такие приборы в ЕС, думаю, не для всех приемлемый вариант. Но, думаю, что в ближайшей перспективе этот вопрос будет решен и в РФ, тогда останется вопрос чистого сопоставления затрат и выгод при сравнении дискретного мониторинга в различных точках распределительной сети и постоянного мониторинга, но, как правило, в ограниченном числе точек распределительной сети.

А в завершении статьи хотелось бы сконцентрировать внимание вот на каком вопросе. Часто возникает ситуация, когда из-за деревьев мы не видим леса. Мы очень подробно коснулись требований стандарта ISO 8573, разобрали, какие возможны его интерпретации в разрезе фармацевтической отрасли. Однако не коснулись ещё одного существенного аспекта. В подавляющем числе применений сжатый воздух в фармацевтической промышленности снабжает пневмоавтоматику оборудования, т.е. напрямую не контактирует с продуктом. Да, если сжатый воздух применяется для транспортировки растворов из емкостей, в частности, при стерилизующей фильтрации – вопросов нет – он должен быть стерильным (проходить через стерилизующие фильтры 0,22 мкм непосредственно перед точкой потребления) и быть не хуже, чем воздух зон класса А. Если

Таблица 3

Рекомендуемая частота рутинного мониторинга для систем сжатого воздуха

Тест	Частота/Месторасположение
Нежизнеспособные частицы	Подлежат испытанию каждые три месяца с применением принципа ротации месторасположения отбора проб, следуя от магистральных фильтров системы и с predetermined расположением для горизонтальных участков трубопровода каждого этажа
Жизнеспособные частицы	
Точка росы (влаги)	Подлежит постоянному мониторингу с использованием онлайн-инструментов (приборов) после осушителя
Углеводороды (масла)	Подлежит ежегодному испытанию после масляного (коалесцирующего) фильтра

сжатый воздух подается на распылительные форсунки в машинах нанесения покрытия или в сушилки псевдосжиженного слоя – не вижу проблем применять критерии для класса D. А вот в случае управления пневмоавтоматикой? Контакт с продуктом нет. Мне часто доводилось слышать аргумент, мол, что в случае разрыва мембраны пневмоклапана этот контакт будет. Загвоздка в том, что при реализации такой внештатной ситуации, как правило, качество воздуха не будет первоочередной проблемой – при разрыве мембраны в различных системах наш продукт может пойти не совсем туда, где он ожидается, например, на слив в канализацию. Согласитесь, вопрос с воздухом какого качества он при этом контактировал будет глубоко вторичным.

Одним словом, я хочу указать, что количество точек мониторинга и частота такового мониторинга – есть предмет анализа рисков, и никто не вправе ультимативно сказать, какие точки можно включить, а какие – обязательно исключить. Здесь каждый свою стратегию определяет самостоятельно и формирует подход, при котором число контролируемых точек будет обоснованно уменьшено до действительно критических. От себя добавлю, что обязательно рекомендовал бы измерять параметры сразу же на подаче, за магистральными фильтрами, чтобы понимать, как эти параметры меняются на протяжении распределительной сети и меняются ли они, а также как они меняются на концевых (дальних) точках веток системы распределения.

Часто задают вопрос, стоит ли определять прочие параметры в реалиях фармацевтических производств, кроме частиц, точки росы, общего содержания масел и микробиологической чистоты? Ведь в той же фармакопейной статье 1238 Medical Air [5] есть требования и к содержанию CO, CO₂, SO₂, NO, NO₂. Тут добавлю следующие соображения – медицинский газ – это

здорово, вот только его качество в значительной степени зависит, видимо, от его применения. Например, если этот газ используется для дыхания, то, конечно, содержание CO, CO₂ становится критичным. Вероятно, схожими соображениям руководствовались разработчики документа ISPE по отбору проб фармацевтических систем воды и сжатых газов [7], в частности в п. 4.3.3.4 Routine Monitoring (рутинный мониторинг) они привели следующую рекомендованную таблицу (см. таблицу 3).

Как видите, согласно видению творческого коллектива ISPE угарный газ не определяется в рутине, равно как и оксиды серы или азота. Понятно, что руководство ISPE позволяет достаточно широко интерпретировать предложенные подходы, вместе с тем понятен, так сказать, мейнстрим мировой фармацевтической промышленности. В его кильватере есть смысл и следовать: ключевых параметров четыре; где, как и с какой частотой их измерять – решение за конечным пользователем с широким призывом использовать оценку рисков.

Ссылки на документы

- [1] ГОСТ Р ИСО 8573-1-2016 «Сжатый воздух. Часть 1. Загрязнения и классы чистоты».
- [2] ISO 8573:2010 Compressed air – Part 1: Contaminants and purity classes.
- [3] ГОСТ Р ИСО 8573-4-2005 «Сжатый воздух. Часть 4. Методы контроля содержания твердых частиц».
- [4] Государственная Фармакопея Республики Беларусь, издание II, 2013, 2016.
- [5] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition.
- [6] ISPE Good practice guide: Process gases 2011.
- [7] ISPE Good practice guide: Sampling for Pharmaceutical Water, Steam, and Process Gases.
- [8] ТКП 199-2009 «Производство лекарственных средств. ПОРЯДОК ПОДГОТОВКИ И КОНТРОЛЯ ЧИСТОТЫ ПАРА, СЖАТОГО ВОЗДУХА И ГАЗОВ». ■