

# VYR-36 ČISTÉ PROSTORY

**Platnost: od 1.3.2009**

Pokyn zohledňuje novelu Annexu 1 k EU GMP (v textu označeno jako VYR-32 Doplněk 1 verze 1) s tím, že tato novela vchází v platnost k 1.3.2009. Je však žádoucí zprostředkovat aktuální informace pro provádění validací aseptických procesů již nyní, aby výrobci léčiv mohli zavčas zapracovat příslušné změny do své řízené dokumentace.

**Cílem tohoto pokynu je seznámit výrobce léčiv s interpretací současných požadavků SVP na čisté prostory. Tyto požadavky jsou definovány v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 Doplněk 1 - verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků. Pro provádění testování je možné využít metod uváděných v normách ISO 14644 Čisté prostory a příslušně řízené prostředí.**

## Obsah pokynu:

1. Požadavky uvedené v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků
  - 1.1 Obecně
  - 1.2 Technologie izolátorů
  - 1.3 "Bottle pack" technologie (Blow/Fill/Seal)
  - 1.4 Výrobky sterilizované v konečných obalech
  - 1.5 Aseptická příprava
  - 1.6 Výrobní prostory
2. Požadavky na validace, monitorování a revalidace
  - 2.1 Kvalifikace projektu
  - 2.2 Měření a testy pro čisté prostory
  - 2.3 Kritéria přijatelnosti
  - 2.4 Monitorování
  - 2.5 Revalidace
3. Pravidelná preventivní údržba
4. Definice

## **1. Požadavky uvedené v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 Doplněk 1 - verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků**

V následujícím textu jsou uvedeny komentované požadavky SVP výše uvedených pokynů pro čisté prostory a podmínky pro provádění validací. Číselné značení odpovídá značení použitému v pokynu VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků.

### **1.1 Obecně**

1. *Výroba sterilních přípravků musí probíhat v čistých prostorech, přístupných pouze propustmi pro zaměstnance a/nebo pro zařízení a materiály. Čisté prostory mají být udržovány v souladu s vhodným standardem čistoty a má do nich být přiváděn vzduch, který prošel filtry přiměřené účinnosti.*
2. *Různé činnosti, jako příprava výchozích látek a primárních obalových materiálů, vlastního přípravku a plnění, mají probíhat v oddělených prostorech v rámci čistých prostor. Výrobní činnosti lze rozdělit do dvou skupin: za prvé na ty, kde produkt je sterilizován v konečných obalech, a za druhé na ty, které jsou prováděny za aseptických podmínek v některých nebo ve všech stupních zpracování produktů.*

Uvedené požadavky musí být zváženy především při navrhování čistých prostor pro výrobu léčiv a mají být posouzeny při kvalifikaci projektu.

3. *Čisté prostory pro výrobu sterilních přípravků jsou klasifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí. Každá výrobní činnost vyžaduje přiměřenou úroveň čistoty prostředí **za provozu**, aby bylo minimalizováno riziko mikrobiální nebo částicové kontaminace produktu nebo zpracovávaných materiálů.*

Aby bylo dosaženo požadovaných podmínek ve stavu "za provozu", mají být tyto prostory navrženy tak, že bude dosaženo určité definované úrovně čistoty vzduchu ve stavu "za klidu". Stav "za klidu" je stav, ve kterém jsou zcela nainstalována výrobní zařízení a tato zařízení jsou v provozu bez přítomnosti zpracovávaného produktu a obalového materiálu, a nejsou zde přítomni žádní pracovníci. Stav "za provozu" je stav, kdy výrobní zařízení jsou v běžném provozu s předepsaným počtem pracovníků. Stav „za provozu“ a „za klidu“ by měl být definován pro každou místnost nebo výrobní místo.

#### Pro výrobu sterilních léčivých přípravků jsou rozlišovány 4 třídy

**Třída A:** Pracovní prostor pro vysoce rizikové činnosti, např. plnění místo, zásobník pro zátky, otevřené ampule a lahvičky, provádění aseptického propojení. Běžně jsou tyto podmínky zajišťovány vzduchotechnickými systémy s laminárním prouděním vzduchu. Systémy laminárního proudění vzduchu mají zajišťovat homogenní rychlost proudění vzduchu v rozsahu 0,36 – 0,54 m/s (doporučená hodnota) v pracovním místě v případě otevřeného pracovního prostředí. Zachování laminarity proudění má být prokázáno a validováno. Stejnoseměrné proudění a nižší rychlosti proudění jsou přípustné v uzavřených izolátorech nebo rukávcových boxech.

**Třída B:** Pro aseptickou přípravu a plnění, prostor obklopující prostředí třídy A.

**Třída C a D:** Čisté prostory pro provádění méně kritických činností ve výrobě sterilních přípravků.

#### Klasifikace čistých prostor a zařízení

4. Čisté prostory a zařízení by měly být klasifikovány v souladu s EN ISO 14644-1. Klasifikace by měla být jasně oddělena od provozního monitorování čistých prostor. Maximálně přípustný počet částic pro každou třídu čistoty je dán v následující tabulce:

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic/m <sup>3</sup> o velikosti rovné nebo větší			
	Za klidu		Za provozu	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
<b>A</b>	3520	20	3 520	20
<b>B</b>	3520	29	352 000	2 900
<b>C</b>	352 000	2 900	3 520 000	29 000
<b>D</b>	3 520 000	29 000	nedefinováno	nedefinováno

5. Pro klasifikaci prostor třídy čistoty A je minimální objem vzorku 1 m<sup>3</sup> pro každé vzorkované místo. Pro třídu čistoty A je předepsán limit pro částice  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  podle ISO 4.8. Pro třídu čistoty B (za klidu) je pro obě velikosti částic určen limit podle ISO 5. Pro třídu C (za klidu a za provozu) jsou limity stanoveny podle ISO 7 a ISO 8. Pro třídu D (za klidu) je limit stanoven podle ISO 8. Pro účely klasifikace norma EN/ISO 14644-1 definuje minimální počet vzorkovacích míst a velikost vzorků na základě limitů pro největší velikost částic pro danou třídu čistoty a metody vyhodnocení získaných dat.

6. Pro účely klasifikace by měly být použity přenosné čítače částic s krátkou délkou trubice (s ohledem na relativně vysokou precipitaci částic  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  v případě vzdáleného vzorkovacího systému s dlouhou délkou trubice). Isokinetické vzorkovací sondy by měly být použity v systémech se stejnoměrným prouděním.

7. Klasifikace za provozu může být provedena během normálních operací, simulovaných operací nebo během simulace aseptických výrobních postupů (media fill), za použití kombinace nejhorších okolností (worst-case simulation). Norma EN ISO 14644-2 poskytuje pokyny pro testování k prokázání neustálé shody s definovanou klasifikací čistého prostoru.

Měření počtu částic se provádí pomocí počítáče částic pro částice o velikosti rovné nebo větší než určené limity. Kontinuální měření částic je pro prostředí třídy B doporučeno.

Limity uvedené v tabulce pro počet částic naměřených ve stavu "za klidu" mají být dosaženy po 15 – 20 minut trvající regeneraci ovzduší (doporučená hodnota), následující po ukončení pracovní činnosti. Limity uvedené v tabulce pro počet částic ve třídě A "za provozu" mají být udržovány v zóně bezprostředně obklopující produkt, kdykoliv je produkt nebo primární obal vystaven okolnímu prostředí. Je přijatelné, když shoda s limity nemůže být vždy prokázána v místě plnění, jestliže při plnění dochází k tvorbě částic nebo kapiček samotného produktu.

Pro ověření vhodné výměny vzduchu v místnosti a dosažení limitů pro počty částic za klidu se provádí test regenerace.

Aby se dosáhlo požadavků třídy B, C a D, má být počet výměn vzduchu přizpůsoben velikosti místnosti, v ní umístěných zařízení a počtu pracovníků v místnosti. Vzduchotechnika má být vybavena vhodnými koncovými filtry, takovými jako jsou HEPA pro třídy A, B a C.

Pro koncové HEPA filtry mají být prováděny testy netěsnosti instalovaného filtračního systému tak aby bylo zajištěno, že veškerý vzduch přiváděný do místností je odpovídajícím způsobem filtrován.

Ostatní ukazatelé, jako je teplota a relativní vlhkost, závisí na produktu a typu prováděných operací. Tyto parametry nesmí negativně ovlivňovat definované standardy čistoty.

Limity pro teplotu a relativní vlhkost jsou specifikovány na základě požadavků odvozených od vlastností produktu. Pokud produkt nevyžaduje zvláštní podmínky, jsou tyto limity specifikovány pro práci personálu.

### Monitoring čistých prostor a zařízení

8. Čisté prostory a zařízení by měly být pravidelně monitorovány za provozu a výběr monitorovacích míst by měl být založen na analýze rizik a výsledcích získaných během klasifikace prostor a zařízení.

9. V třídě čistoty A by mělo být prováděno monitorování částic po celou dobu trvání kritických procesů, včetně montáže zařízení, vyjma situací, kdy jsou emitovány částice, které by mohly poškodit čítač částic a nebo představují riziko (živé organismy, radiofarmaka apod.). V těchto případech je nutné provádět monitorování před vznikem rizik. Monitorování má být prováděno také během simulací aseptických procesů. V třídě čistoty A má být monitorování prováděno s takovou frekvencí a při vhodné velikosti vzorku tak, aby byly podchyceny veškeré zásahy, přechodné události a poruchy a zajištěno spuštění alarmu při překročení varovných limitů. Je přijatelné, že není možné vždy prokázat nízkou hladinu částic  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  v místě plnění během vlastního procesu plnění, jestliže dochází k tvorbě částic nebo kapiček samotného produktu.

10. Obdobný systém monitorování by měl být používán i pro třídu čistoty B, avšak četnost vzorkování může být snížena. Důležitost monitorování částic je dána také účinností vymezení sousedících prostor třídy čistoty A a B. V třídě čistoty B má být monitorování prováděno s takovou frekvencí a při vhodné velikosti vzorku tak, aby byly podchyceny změny úrovně kontaminace a poruchy a zajištěno spuštění alarmu při překročení varovných limitů.

11. Systém monitorování částic může sestávat z nezávislých čítačů částic, sítě jednotlivých vzorkovacích bodů spojených do jednoho čítače nebo kombinace obou systémů. Vybraný systém musí být vhodný pro uvažovanou velikost částic. Kde je použit vzdálený vzorkovací systém, délka trubic a poloměr ohybů musí být zvažován v souvislosti se ztrátami částic v potrubí. Výběr monitorovacího systému by měl zohlednit přítomnost rizikových materiálů používaných při výrobních operacích – živé organismy, radiofarmaka.

12. Při použití automatických systémů pro monitorování je obvykle velikost vzorku dána rychlostí vzorkování daného systému. Není nezbytné, aby objem vzorku byl stejný jako při formální klasifikaci čistých prostor a zařízení.

13. Pro třídu čistoty A a B má monitorování částic  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  velký význam a je důležitým nástrojem pro včasné odhalení selhání systému. Příležitostný nálezh částic  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  může být způsoben elektronickým šumem, rozptýleným světlem, koincencí apod. Avšak pravidelně se vyskytující nízký počet částic je indikátor možné kontaminace a měl by být prošetřen. Takový případ může indikovat brzké selhání HVAC systému, selhání plnicího zařízení a může také odhalit špatnou praxi při přípravě zařízení a při rutinních operacích.

14. Limity uvedené v tabulce pro počet částic „za klidu“ mají být dosaženy po 15-20 minutách trvající regeneraci ovzduší (doporučená hodnota) následující po ukončení pracovní činnosti (bez operátorů).

15. Monitorování prostor třídy C a D za provozu má být prováděno v souladu s principy řízení rizik. Požadavky a limity pro prostory těchto tříd jsou závislé na povaze prováděných činností, ale požadovaná doba regenerace ovzduší má být dosažena.

16. Ostatní ukazatelé, jako je teplota a relativní vlhkost závisí na produktu a typu prováděných operací. Tyto parametry nesmí negativně ovlivňovat definované standardy čistoty.

Příklady činností prováděných v různých třídách čistoty:

Třída	Příklady činností pro přípravky sterilizované v konečných obalech
A	plnění přípravků s vysokým rizikem kontaminace
C	příprava roztoků s vysokým rizikem kontaminace, plnění přípravků
D	příprava roztoků a komponent pro následné plnění

Třída	Příklady činností pro aseptické operace
A	aseptická příprava a plnění
C	příprava roztoků následně filtrovaných
D	manipulace s komponenty po jejich umytí

17. Při aseptických postupech má být mikrobiologické monitorování čtené s využitím takových metod jako jsou spadové metody, objemové vzorkování vzduchu a ověřování kontaminace povrchů pomocí stěrů a otisků. Postupy vzorkování nemají být v rozporu s požadavky na ochranu produktu a prostor před kontaminací. Výsledky monitorování prostředí mají být posuzovány při hodnocení výrobní dokumentace šarže při propouštění šarže hotového přípravku. Povrchy a pracovníci mají být monitorováni po ukončení kritických operací. Další mikrobiologické monitorování je vyžadováno i pro nevýrobní činnosti, např. pro validaci systémů, čištění a sanitaci.

18. Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci čistých prostor ve stavu "za provozu":

Třída	Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci (a)			
	Vzorkování vzduchu CFU/m <sup>3</sup>	Petriho miska (průměr 90 mm) CFU/4 hod (b)	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska	Otisk rukavice 5 prstů CFU/rukavice
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Poznámky:

- V tabulce jsou uváděny průměrné hodnoty.
- Jednotlivé spadové misky mohou být exponovány méně než 4 hodiny.

19. Pro výsledky monitorování částic a mikroorganismů mají být stanoveny vhodné varovné a akční limity. V předpisové dokumentaci mají být stanovena nápravná opatření v případě překročení těchto limitů.

## 1.2 Technologie izolátorů

- Využití izolátorové technologie minimalizuje lidské zásahy do výrobních postupů a může znamenat výrazné snížení rizika mikrobiologické kontaminace z prostředí u asepticky vyráběných léčivých přípravků. Existuje mnoho způsobů řešení izolátorů a vstupů do nich. Samotný izolátor a okolní prostředí mají být navrženy tak, aby bylo dosaženo požadované kvality vzduchu pro příslušné třídy čistoty. Izolátory jsou konstruovány z různých materiálů více či méně odolných vůči poškození či netěsnostem. Vstupy do izolátoru se mohou lišit od jednoduchých dveří ke dvojitým se zcela těsným systémem, včetně vestavěného systému sterilizace.
- Jedním z největších rizik kontaminace je transport materiálů materiálovou propustí izolátoru. Platí, že prostor izolátoru je prostor pro vysoce rizikové postupy, i když ve všech izolátorech není umístěno v pracovní zóně zařízení zajišťující laminární proudění vzduchu.
- Zařazení prostoru, ve kterém je izolátor umístěn, do příslušné třídy čistoty, závisí na konstrukci izolátoru a jeho použití. Tento prostor má být monitorován a pro aseptické postupy má splňovat požadavky alespoň třídy D.
- Používání izolátorů má předcházet odpovídající validace. Součástí validace mají být všechny kritické faktory, kterými jsou např. kvalita ovzduší uvnitř a vně (v okolí) izolátoru, sanitace, vstup materiálů do izolátoru, integrita izolátoru.
- Monitorování má být prováděno pravidelně a jeho součástí má být čtená kontrola těsností izolátoru i systému rukávců a rukavic.

Pro validaci izolátorů platí stejné požadavky jako pro validace konvenčních čistých prostor. Zvláštní pozornost je však věnována především prokázání integrity celého systému.

### 1.3 "Bottle pack" technologie (Blow/Fill/Seal)

25. Tato technologie využívá automatických výrobních zařízení, ve kterých v jedné kontinuální operaci dochází k vytvoření primárního obalu z termoplastického granulátu, jeho naplnění a uzavření. Tato výrobní zařízení pro aseptické výrobní operace jsou vybavena účinnou vzduchovou sprchou se vzduchem třídy čistoty A. Mají být umístěna alespoň v prostředí třídy čistoty C, obsluha zařízení používá oděvy určené pro třídu A/B. Prostředí má splňovat limity pro počet částic ve stavu „za klidu“ a limit pro počet mikroorganismů ve stavu za "provozu". Výrobní zařízení pro výrobu přípravků sterilizovaných v konečných obalech mají být umístěna alespoň v prostředí třídy čistoty D.
26. Pro validaci těchto technologií platí stejné požadavky jako pro validace konvenčních čistých prostor.

### 1.4 Výrobky sterilizované v konečných obalech

27. Příprava komponent a většiny roztoků má probíhat alespoň v prostředí třídy D, aby se snížilo riziko částicové a mikrobiální kontaminace, přiměřené pro následnou filtraci a sterilizaci. U přípravků, kde je vysoké riziko mikrobiální kontaminace (např. léčivý přípravek aktivně podporuje růst mikroorganismů nebo je uchováván po dlouhou dobu před sterilizací, případně léčivý přípravek není připravován v uzavřeném výrobním zařízení), má příprava probíhat v prostředí třídy C.
28. Plnění léčivých přípravků sterilizovaných v konečných obalech má probíhat alespoň v prostředí třídy C.
29. U přípravků, kde je vysoké riziko kontaminace z prostředí, např. plnění probíhá velmi pomalu, nebo primární obaly mají široká hrdla, případně dochází k působení okolního prostředí na léčivý přípravek při plnění po dobu delší než je několik vteřin, má být plnění prováděno v prostředí třídy A s pozadím alespoň třídy C. Příprava a plnění masť, krémů, suspenzí a emulzí mají být zpravidla prováděny v prostředí třídy C s následnou terminální sterilizací.

### 1.5 Aseptická příprava

30. S komponentami po jejich umytí má být manipulováno alespoň v prostředí třídy D. S výchozími sterilními surovinami a materiály, nebudou-li následně sterilizovány nebo filtrovány filtrem zachycujícím mikroorganismy, má být zacházeno v prostředí třídy A s pozadím odpovídajícím třídě B.
31. Příprava roztoků, které mají být později sterilizovány filtrací, se má provádět v prostředí třídy C; pokud se nebudou filtrovat, má příprava materiálů a produktů probíhat v prostředí třídy A s pozadím třídy B.
32. Manipulace s asepticky připravovanými produkty a jejich rozplňování se má provádět v prostředí třídy A s pozadím třídy B.
33. Transport částečně uzavřených primárních obalů s produktem, které jsou používány při lyofilizaci před jejich úplným zazátkováním má být prováděn v prostředí třídy A s pozadím třídy B nebo v uzavřených transportních obalech v prostředí třídy B.
34. Příprava a rozplňování sterilních masť, krémů, suspenzí a emulzí má probíhat v prostředí třídy A s pozadím třídy B, pokud je při přípravě produkt vystaven vlivu vnějšího prostředí a později se již v procesu nefiltruje.

### 1.6 Výrobní prostory

35. V čistých prostorech mají být všechny exponované povrchy hladké, nepropustné a neporušené, aby se minimalizovalo uvolňování nebo hromadění částic nebo mikroorganismů a aby umožňovaly opakované používání čisticích a dezinfekčních prostředků.
36. Aby se snížilo usazování prachu a usnadnilo čištění, má být v čistých prostorech minimum vyčnívajících lišt, polic, skříní a zařízení a nemají existovat nečistitelné výklenky. Dveře mají být navrženy tak, aby byla vyloučena nečistitelná místa. Z toho důvodu nejsou žádoucí posuvné dveře.
37. Podhledy mají být utěsněny, aby se zabránilo kontaminaci z prostoru nad nimi.
38. Potrubí, vedení a jiné pomocné vybavení má být instalováno tak, aby nevytvářelo výklenky, neutěsněné otvory a povrchy, které jsou obtížně čistitelné.
39. V prostorech třídy A/B jsou zakázány kanály a výlevky pro odpady. V prostorech jiných tříd mají být mezi zařízeními nebo výlevkou a odpadem umístěny vzduchové zábrany. Podlahové odpady v čistých prostorech nižší třídy mají být vybaveny sifony nebo vodní uzávěrou k zabránění zpětného toku.
40. Šatny mají být navrženy jako propusti a používány k fyzickému oddělení různých stupňů převlékání a k minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace ochranného oděvu. Prostor propustí má být účinně vymýván filtrovaným vzduchem. Poslední stupeň propustí ve stavu "za klidu" má být stejné třídy čistoty jako prostor, do kterého ústí. Použití oddělených převlékár pro vstup a výstup do čistých prostor je někdy žádoucí

(při zpracování vysoce účinných látek). Zařízení pro umývání rukou mají být používána pouze v prvním stupni propusti.

41. *Oboje dveře do propusti nemají být otevřeny současně. Má se používat systém vzájemné blokace dveří nebo má být v činnosti varovné zařízení světelné a nebo zvukové, které má zabránit současnému otevření více než jedné dveří.*

Požadavky uvedené v bodech 28 a 36-42 musí být zváženy především při navrhování čistých prostor pro výrobu léčiv a mají být posouzeny v rámci kvalifikace projektu.

42. *Přiváděný filtrovaný vzduch má vytvářet přetlak a proud vzduchu oproti okolním prostorům nižší třídy za všech výrobních podmínek. Prostor má být tímto filtrovaným vzduchem účinně promýván. Přilehlé prostory odlišných tříd mají mít tlakový rozdíl 10-15 Pa (doporučená hodnota). Zvláštní pozornost má být věnována ochraně místa největšího ohrožení, tj. kde je působení ovzduší vystaven nechráněný produkt, resp. čisté komponenty, které s produktem přijdou do přímého styku. Různá doporučení týkající se přiváděného vzduchu a tlakových rozdílů mohou být modifikována tam, kde jsou nutně přítomny takové materiály, jako jsou patogeny, vysoce toxické, radioaktivní, živé virové nebo bakteriální materiály nebo přípravky. Pro některé činnosti může být nutná dekontaminace výrobních prostor, zařízení a úprava vzduchu, který je odsáván z čistých prostor.*
43. *Má být prokázáno, že profily proudění vzduchu nepředstavují riziko kontaminace, tj. má být zabezpečeno, aby proudění vzduchu neroznášelo částice z pracovníků, pracovních postupů nebo zařízení do zóny s největším rizikem pro přípravek.*
44. *Varovný systém má indikovat selhání přívodu vzduchu. Indikátory tlakových rozdílů mají být umístěny mezi prostory, kde jsou tyto rozdíly důležité. Tyto tlakové rozdíly mají být pravidelně zaznamenávány nebo jinak dokumentovány.*

Tlakové rozdíly jsou významné pro ochranu produktu a mají být správně navrženy, ověřeny v rámci validace a rovněž pravidelně kontrolovány a monitorovány. Obrazce proudění vzduchu v místnosti a v kritických zónách mají být prověřeny vizualizací proudění vzduchu. Pronikání částic do kritické zóny se prověřuje testem průniku kontaminace.

## **2. Požadavky na validace, monitorování a revalidace**

Obecné požadavky na kvalifikace a validace jsou uvedeny v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 v Doplnku 15 Kvalifikace a validace a v PI 006-2 Doporučení pro Řídicí plán validací, Instalační a operační kvalifikaci, Validaci procesu, Validaci čištění vydanou PIC-S.

### **2.1 Kvalifikace projektu (DQ)**

Kvalifikace projektu se provádí pro projekt čistých prostor a vzduchotechnického systému. Jejím smyslem je posoudit především splnění požadavků SVP uvedených v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 v Doplnku 1 Výroba sterilních léčivých přípravků nebo v dalších předpisech SVP pro speciální typy léčivých přípravků (biologické produkty, radiofarmaka apod.). V rámci kvalifikace projektu mají být posouzeny navrhované:

- logické členění prostor
- podmínky prostředí pro předpokládané činnosti
- toky materiálů a personálu
- ochrana před křížovou kontaminací
- konstrukční materiály
- způsob provozu a regulace vzduchotechnického systému
- postupy údržby, čištění a sanitace

### **2.2 Měření a testy pro čisté prostory**

Metody testování jednotlivých parametrů čistých prostor a vzduchotechnických systémů jsou detailně popsány v normách ISO 14644 Čisté prostory a příslušně řízené prostředí.

#### **2.2.1 Kalibrace**

Veškerá použitá měřidla mají být před prováděním měření a testy kalibrována.

#### **2.2.2 Instalační kvalifikace (IQ)**

Součástí IQ čistých prostor a vzduchotechnických systémů mají být následující činnosti:

- revize a kontrola dokumentace
- dokumentace "skutečného stavu"

- dokumentace řídicího systému
- zpráva o zaregulování čistých prostor
- kalibrační certifikáty měřidel a kalibračních smyček
- certifikáty HEPA filtrů
- záznamy o revizi materiálů
- záznamy o konstrukci čistých prostor a vzduchotechnického systému
- uživatelská dokumentace
- kontrola instalace systému
  - porovnání shody instalace s výkresy skutečného stavu
  - ověření správnosti připojení pomocných systémů
  - inspekce správnosti a adekvátnosti umístění a označení částí systému
- ověření kalibrace kritických měřidel, indikátorů a analyzátorů

IQ musí být doložena validační dokumentací (protokolem a zprávou), ve které je instalace zhodnocena a schválena pro další kvalifikace.

### 2.2.3 Operační kvalifikace (OQ)

Operační kvalifikace se provádí ve stavu čistého prostoru "za klidu" a zahrnuje testování regulovaných parametrů vzduchotechnických systémů a specifikovaných parametrů čistých prostor. Mezi prováděné testy patří:

- měření počtu částic ve vznosu
- test proudění vzduchu
- test tlakových rozdílů
- test netěsnosti instalovaného filtračního systému
- vizualizace proudění vzduchu\*
- test směru proudění vzduchu\*
- teplotní test\*
- test vlhkosti\*
- test regenerace\*
- test průniku kontaminace\*
- test řídicího systému

(\* provedení těchto testů nemusí být prováděno pro všechny třídy čistoty, jejich provedení závisí na konkrétním technickém řešení čistých prostor)

OQ má být doložena validační dokumentací (protokolem a zprávou), ve které mají být čisté prostory schváleny pro rutinní používání.

### 2.2.4 Procesní kvalifikace (PQ)

Provedení PQ zahrnuje demonstraci spolehlivosti provozu vzduchotechnických systémů a testování specifikovaných parametrů čistých prostor "za provozu". Rozsah testování závisí na vyráběných produktech, technickém řešení a používání čistých prostor. Mezi prováděné testy patří:

- měření počtu částic ve vznosu
- test proudění vzduchu\*
- test tlakových rozdílů
- vizualizace proudění vzduchu\*
- test směru proudění vzduchu\*
- teplotní test\*
- test vlhkosti\*
- mikrobiologická kontrola ovzduší\*
- test řídicího systému

(\* provedení těchto testů nemusí být prováděno pro všechny třídy čistoty, jejich provedení závisí na konkrétním technickém řešení čistých prostor)

PQ má být doložena validační dokumentací (protokolem a zprávou), ve které má být prokázána spolehlivost provozu čistých prostor a vzduchotechnického systému při rutinním používání.

## 2.3 Kritéria přijatelnosti

### 2.3.1 Kvalifikace projektu (DQ)

- splnění odpovídajících požadavků SVP

### 2.3.2 Kalibrace

- dosažení specifikovaných kritérií pro jednotlivá měřidla

### 2.3.3 Instalační kvalifikace (IQ)

- úplnost dodavatelské a uživatelské dokumentace
- správnost instalace vzhledem k dokumentaci "skutečného stavu"
- vhodné a aktuální kalibrační certifikáty

### 2.3.4 Operační kvalifikace (OQ)

- měření počtu částic ve vznosu
  - vzorkovaný objem má být nejméně 1 m<sup>3</sup> pro třídu čistoty A, B resp. i C
  - průměrné hodnoty koncentrací částic v každém vzorkovacím místě a hodnota UCL<sub>0,95</sub> nesmí překročit limity čistoty pro stav za klidu
  - pokud výsledky testování nevyhovují, lze provést testování dodatečných vzorkovacích míst; přípouští se pouze jedno opakování měření
  - hodnota UCL<sub>0,95</sub> nemusí vyhovět třídě čistoty, pokud je neshoda způsobena jedinou, nenáhodnou hodnotou "ležící mimo limit" a vyplývá z chybného změření nebo z neobvykle nízké koncentrace částic
- test proudění vzduchu
  - pro stejnosměrné proudění se mají jednotlivé rychlosti proudění nacházet v intervalu 0,36 - 0,54 m/s v pracovní výšce
  - pro nesterjnosměrné proudění se mají jednotlivé rychlosti proudění nacházet v projektovaných limitech
- test tlakových rozdílů
  - 10-15 Pa mezi čistým a nečistým prostorem a mezi prostory různých tříd čistoty
  - ostatní tlakové rozdíly se mají nacházet v projektovaných limitech
- test netěsnosti instalovaného filtračního systému
  - pro měření fotometrem nemá průnik přesáhnout 0,01 % koncentrace aerosolu z nátokové strany filtru
  - pro měření počítacem částic se limit počtu částic vypočte dle ISO 14644-3
- vizualizace a test směru proudění vzduchu
  - má být prokázán projektovaný směr proudění vzduchu
- teplotní test a test vlhkosti
  - teploty a relativní vlhkosti se mají nacházet v projektovaných limitech
- test regenerace
  - v kritických prostorách má být limitu třídy dosaženo do 15-20 minut
- test průniku kontaminace
  - maximální průnik 0,1 % koncentrace aerosolu z okolního prostředí do kritické zóny nebo prostoru
- test řídicího systému
  - prokázání funkčnosti řídicího systému dle jeho funkční specifikace

### 2.3.5 Procesní kvalifikace (PQ)

- měření počtu částic ve vznosu
  - vzorkovaný objem má být nejméně 1 m<sup>3</sup> pro třídu čistoty A, B resp. i C
  - průměrné hodnoty koncentrací částic v každém vzorkovacím místě a hodnota UCL<sub>0,95</sub> nesmí překročit limity čistoty pro stav za provozu
  - překročení limitů je přípustné pouze pro čisté prostory třídy čistoty A, pokud lze prokázat, že je způsobeno pouze částicemi produktu



- test proudění vzduchu
  - pro stejnosměrné proudění se mají jednotlivé rychlosti proudění nacházet v intervalu 0,36 - 0,54 m/s v pracovní výšce za provozu
- test tlakových rozdílů
  - 10-15 Pa mezi čistým a nečistým prostorem a mezi prostory různých tříd čistoty za provozu
  - ostatní tlakové rozdíly se mají nacházet v projektovaných limitech za provozu
- vizualizace a test směru proudění vzduchu
  - má být prokázán projektovaný směr proudění vzduchu za provozu
- teplotní test a test vlhkosti
  - teploty a relativní vlhkosti se mají nacházet v projektovaných limitech za provozu
- mikrobiologická kontrola ovzduší
  - Problematika mikrobiologické kontroly ovzduší není součástí tohoto pokynu. Jsou zde uvedeny pouze doporučené střední hodnoty pro dlouhodobé monitorování.
- test řídicího systému
  - prokázání standardnosti provozu řídicího systému ve shodě s uživatelskou specifikací

## 2.4 Monitorování

Monitorování čistých prostor má být prováděno “za provozu”. Mezi monitorované parametry čistých prostor patří:

- počet částic ve vznosu
  - monitorování ve třídě čistoty A má být kontinuální (doporučeno i pro třídu B)
  - vzorkovaný objem má být nejméně 1 m<sup>3</sup> pro třídu čistoty A, B resp. i C
  - výsledky monitorování mají vyhovovat limitům pro třídy čistoty “za provozu”
  - mají být ustaveny vhodné varovné a akční limity
- mikrobiologická kontrola ovzduší
  - pro kontrolu ovzduší se používá objemového vzorkování nebo spadové metody
  - pro kontrolu kontaminace povrchů se používají metody stěrů nebo otisků
  - limity pro individuální výsledky mají být definovány na základě podmínek a způsobu provozu čistého prostoru
  - dlouhodobé střední hodnoty mají vyhovovat doporučeným hodnotám “za provozu”
  - mají být ustaveny vhodné varovné a akční limity
- tlakové rozdíly
  - výsledky musí vyhovovat 10-15 Pa mezi čistým a nečistým prostorem a mezi prostory různých tříd čistoty, v ostatních případech projektovaným parametrům
  - všechna překročení limitů mají být prošetřena z pohledu ohrožení jakosti produktu
- rychlost proudění vzduchu
  - ve třídě čistoty A má být monitorována rychlost vzduchu
- provoz řídicího systému
  - veškerá selhání a alarmy mají být prošetřeny z pohledu ohrožení jakosti produktu
  - má existovat indikace selhání dodávky vzduchu

Výsledky monitoringu prostředí mají být hodnoceny při posuzování dokumentace pro propouštění šarže konečného přípravku.

## 2.5 Revalidace

- nepravidelná revalidace je vyžadována pouze v případě kritických či významných změn
- pravidelné revalidace v rozsahu kvalifikace projektu (DQ) a instalační kvalifikace (IQ) se neprovádí
- pravidelná operační kvalifikace (OQ) se provádí
  - každých 6 měsíců pro aseptickou výrobu
  - každých 12 měsíců pro výrobu terminálně sterilizovaných produktů
  - pokud je rozsah monitorování dostatečný a výsledky potvrzují standardnost provozu, je možné některé testy opakovat do 24 měsíců ve shodě s normou ISO 14644-2

- pokud je rozsah monitorování dostatečný a výsledky potvrzují standardnost provozu, není nutné pravidelně opakovat procesní kvalifikaci (PQ) a lze postupovat dle normy ISO 14644-2

### 3. Pravidelná preventivní údržba

Čisté prostory patří mezi kritické systémy, které jsou využívány obvykle v nepřetržitém provozu. Z tohoto důvodu je nutné, aby byly stále udržovány v dobrém technickém stavu. Pro čisté prostory a vzduchotechnický systém má být vypracován preventivní plán údržby, který má zahrnovat:

- úplný popis čistých prostor a vzduchotechnického systému
- rozdělení částí a prvků čistých prostor a vzduchotechnického systému na kritické a nekritické z pohledu provozu a údržby
- popis pravidelných činností údržby
- intervaly pravidelných činností údržby
- zodpovědnosti

Cílem pravidelné preventivní údržby je zajistit standardní provoz čistých prostor a vzduchotechnického systému bez poruch, alarmů a odchylek.

### 4. Definice

**Čistý prostor/zóna** je prostor, v němž je řízena koncentrace částic ve vznosu a který je konstruován a využíván takovým způsobem, aby to minimalizovalo zanesení, generování a zadržování částic uvnitř prostoru/zóny a v němž jsou řízeny ostatní relevantní parametry, např. teplota, vlhkost a tlak.

**Stav za klidu** je stav, kdy je instalace čistých prostor funkční, s nainstalovaným zařízením, ale bez přítomnosti materiálů nebo personálu.

**Stav za provozu** je stav, kdy je instalace čistých prostor funkční včetně zařízení, se specifikovaným množstvím materiálů a personálu, který pracuje dle předpisů.

**Hodnota  $UCL_{0,95}$**  (Upper Control Limit) představuje horní kontrolní limit pro odhad střední hodnoty vypočtený pro konfidenční úroveň  $(1-\alpha)=0,95$  ze vztahu:

$$UCL_{0,95} = \bar{x} + t_{0,95} \frac{s}{\sqrt{m}}, \text{ kde}$$

$\bar{x}$	je celková průměrná hodnota						
s	je celková směrodatná odchylka						
m	je počet vzorkovacích míst ( $UCL_{0,95}$ se vypočte, pokud počet vzorkovacích míst je 2-9)						
$t_{0,95}$	je hodnota Studentova rozdělení pro $\alpha = 0,05$ a (m-1) stupňů volnosti, tj.						
	m	2	3	4	5	6	7 – 9
	$t_{0,95}$	6,3	2,9	2,4	2,1	2,0	1,9

### Použitá literatura

1. Pokyny pro správnou výrobní praxi VYR-32 verze 2  
VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků  
VYR-32 Doplněk 15 Kvalifikace a validace
2. PIC/S: PI 006-2 Recommendation on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Clearing Validation, 2004
3. Normy ISO:  
ISO 14644: Cleanrooms and associated controlled environments  
Part 1: Classification of air cleanliness  
Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1  
Part 3: Metrology and test methods  
Part 4: Design, construction and start-up  
Part 5: Operations  
Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)  
ISO 14698 Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control  
Part 1: General principles and methods

Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data

Part 3: Measurement of the Efficiency of Processes of clearing and/or Disinfection of Inert Surfaces Bearing Biocontaminated Wet Soiling or Biofilms

4. Pokyny IEST (Institute of Environmental Sciences and Technology)

  IEST-G-CC1001: Counting Airborne Particles for Classification and Monitoring of Cleanrooms and Clean Zones

  IEST-RP-CC006: Testing Cleanrooms

  IEST-RP-CC034: HEPA and ULPA Filter Leak Tests

5. Pokyn ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), Volume 5: Commissioning and Qualification

6. PDA Technical Report No. 13 Fundamentals and Environmental Monitoring Program, Revised 2001