

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Mgr. Martina Bachtík Schmiedtová



LABOX spol. s r.o.
www.labox.cz



Akreditovaná zkušební laboratoř 1313

1



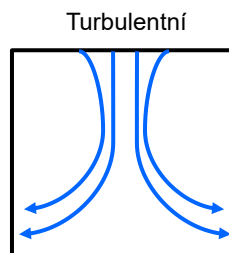
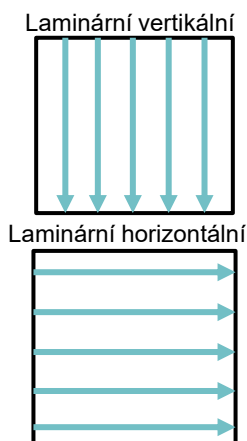
ČISTÉ PROSTORY

- Čisté prostory jsou prostory s řízenou čistotou vzduchu. Jedná se o **technologický celek**, který zahrnuje vzduchotechniku čistého prostoru, konstrukci čistého prostoru, systém M+R, elektro, slaboproudé rozvody a dále instalovanou technologii.
- Parametry čistých prostor jsou buď dány legislativními předpisy ČSN EN ISO 14644, GMP, VYR-32 doplněk 1 verze 2 (SÚKL), VDA nebo jsou stanoveny objednatelem.
- 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.

2

ČISTÉ PROSTORY

Typy proudění v místnostech
LAMINÁRNÍ vs. TURBULENTNÍ



3

ČISTÉ PROSTORY

TYPY ČISTÝCH PROSTOR

dle požadavků kladených technologickým procesem

Čisté prostory, ve kterých je důležitým parametrem počet neživých částic, které mají vliv na funkci a spolehlivost výrobků.

- Strojírenství (mikrohydraulika, gyroskopy, kompaktní disky)
- Automobilový průmysl (autolakovny, ABS systémy, brzdové systémy, dotykové displeje apod.)
- Elektrotechnický průmysl (procesory, IO, televizní obrazovky, magnetické pásky apod.)
- Optika (čočky, fotografické filmy, laserové přístroje apod.)
- Letectví a kosmonautika – kosmonautika řeší i živé částice

4

ČISTÉ PROSTORY TYPY ČISTÝCH PROSTOR

dle požadavků kladených technologickým procesem

Čisté prostory, ve kterých je základním parametrem počet **živých** mikroorganismů

- Biotechnologie (výroba antibiotik, genetické inženýrství)
- Tkáňové inženýrství (zpracování tkání pro použití u člověka)
- Biomedicínský průmysl (kardiostimulátory, umělé cévy, injekční stříkačky, infuzní sety apod.)
- Farmaceutická výroba a příprava (sterilní a mikrobiálně nezávadné výrobky)
- Zdravotnictví (operační sály, JIP, ARO, izolace infekčních pacientů apod.)
- Potravinářská výroba (výroba piva, výroba a plnění nesterilních potravin a nápojů apod.)
- Kosmetický průmysl (výroba kosmetických přípravků)

5

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Validace je proces zahrnující dílčí kvalifikace čistých prostor a technologických zařízení a skládá se z jednotlivých kvalifikací:

DQ-Design Qualification - Kvalifikace projektu

IQ-Installation Qualification - Instalační kvalifikace

OQ-Operational Qualification - Operační kvalifikace

PQ-Performance Qualification - Procesní kvalifikace

MON - Monitoring

6

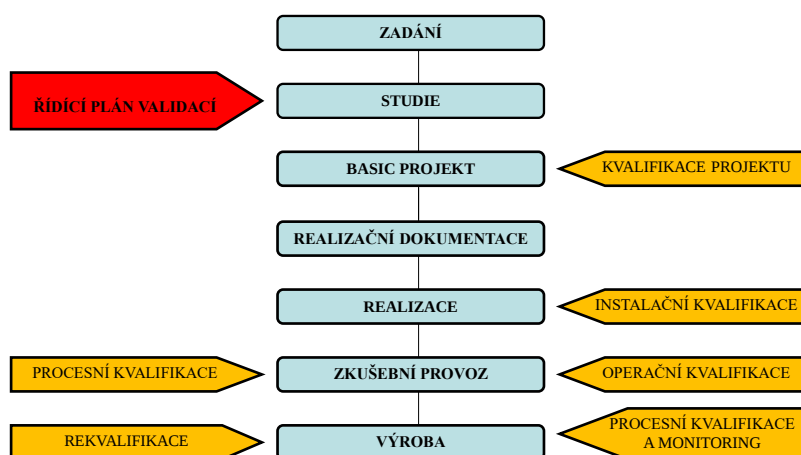
VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

- **Kvalifikaci projektu (Design qualification)** se provádí ve fázi dokončení projektu a jejím cílem je ověření, zda navržené řešení splňuje zadání
- **Instalační kvalifikaci (Installation qualification)** se provádí po dokončení montáže nebo instalace zařízení a jejím cílem je ověření stavu zařízení a porovnání s projektem
- **Operační kvalifikace (Operational qualification)** se provádí při uvedení zařízení do provozu, bez chodu instalované technologie a přítomnosti provozního personálu a jejím cílem je ověření parametrů zařízení
- **Procesní kvalifikace (Performance qualification)** se provádí za provozu zařízení, včetně provozu instalované technologie a přítomnosti provozního personálu a zpracovávaného materiálu
- **Monitoring** se provádí periodicky ke kontrole stavu zařízení mezi kvalifikacemi

7

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Postup realizace investice a jednotlivé kvalifikace



8

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Pro oblast validací má mít každý provozovatel čistých prostor zpracován „**Rídící plán validací**“, který obsahuje plán a rozsah kvalifikací každého zařízení nebo technologického celku, jehož se validace týkají.

Čisté prostory

Laminární boxy, izolátory

Inkubátory

Termostaty

Lednice, mrazicí boxy

Parní sterilizátory

Horkovzdušné sterilizátory

Centrifugy a další laboratorní zařízení

Technologická zařízení

9

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

HLAVNÍ PARAMETRY

- Třída čistoty místností čistého prostoru
- Typ proudění vzduchu
- Rychlost proudění vzduchu
- Diference tlaku - tlakový obrazec
- Rychlost regenerace prostoru, resp. místností
- Intenzita výměny vzduchu v místnostech čistého prostoru
- Teplota a vlhkost vzduchu v čistém prostoru
- **Intenzita osvětlení**
- **Hluk**

10

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Doporučené testy pro operační kvalifikaci

Operačním kvalifikace

- Defektoskopie instalovaných filtračních vložek
- Přetlak (tlakový obrazec)
- Vzduchový výkon vzduchotechniky (přívod)
- Rychlost regenerace vybraných místností čistého prostoru
- Stanovení třídy čistoty v jednotlivých místnostech nebo zónách čistého prostoru
- **Průnik kontaminace do kritické zóny**
- Stanovení střední rychlosti a rovnoměrnosti proudění vzduchu v laminárních zónách
- Stanovení odchylky proudnice v laminárních zónách
- **Stanovení teploty a relativní vlhkosti v místnostech čistého prostoru**
- Vizualizace proudění vzduchu
- Mikrobiologické zkoušky zahrnující mikrobiální zátěž vzduchu a povrchů.

11

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Doporučené testy pro procesní kvalifikaci a rekvalifikaci

Procesní kvalifikace

- Přetlak (tlakový obrazec)
- Stanovení třídy čistoty v jednotlivých místnostech nebo zónách čistého prostoru
- **Stanovení teploty a relativní vlhkosti v místnostech čistého prostoru**
- Mikrobiologické zkoušky zahrnující mikrobiální zátěž vzduchu a povrchů.

Rekvalifikace

- Defektoskopie instalovaných filtračních vložek
- Přetlak (tlakový obrazec)
- Vzduchový výkon vzduchotechniky (přívod)
- **Rychlost regenerace vybraných místností čistého prostoru**
- Stanovení třídy čistoty v jednotlivých místnostech nebo zónách čistého prostoru
- Stanovení střední rychlosti a rovnoměrnosti proudění vzduchu v laminárních zónách
- Stanovení odchylky proudnice v laminárních zónách
- Mikrobiologické zkoušky zahrnující mikrobiální zátěž vzduchu a povrchů.

12

LABOX

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Minimální doporučené testy pro monitoring

Monitoring

- Stanovení třídy čistoty v jednotlivých místnostech nebo zónách čistého prostoru
- Mikrobiologické zkoušky zahrnující mikrobiální zátěž vzduchu a povrchů

13

LABOX

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Typy monitoringu

Kontinuální	Sledování 24/7, v reálném čase	Tlak, částice, teplota, vlhkost
Periodický	V pravidelných intervalech	Mikrobiologické odběry, kouřové testy
Rekvalifikační	Při změnách, haváriích, validacích	Celkové ověření prostoru

14

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

dle EU GMP Annex 1 (2022)

- **Risk-based approach (QRM)**
 - Systém monitoringu musí vycházet z **hodnocení rizik** konkrétní výroby
 - Nelze používat univerzální přístup
- **Kontinuální monitoring pro kritické zóny (A/B)**
 - Například aseptické plnění: částice + mikrobiologie musí být **nepřetržitě sledována** během výroby
- **Trendová analýza**
 - Nejen kontrola limitů, ale i **sledování trendů**
 - Včasná identifikace zhoršení podmínek (např. nárůst CFU, pokles přetlaku)
- **Uživatelsky definované alarmy a akční limity**
 - Stanovení **akčních a alarmových** mezí (např. 80 % limitu = alarm)
- **Elektronické záznamy a data integrity (ALCOA+)**
 - Záznamy musí být: přesné, úplné, pravdivé, nezměnitelné, auditovatelné
- **Validace systémů environmentálního monitoringu**
 - Použité přístroje (např. čítače částic, mikrobiologické vzorkovače) musí být **validovány a kalibrovány**

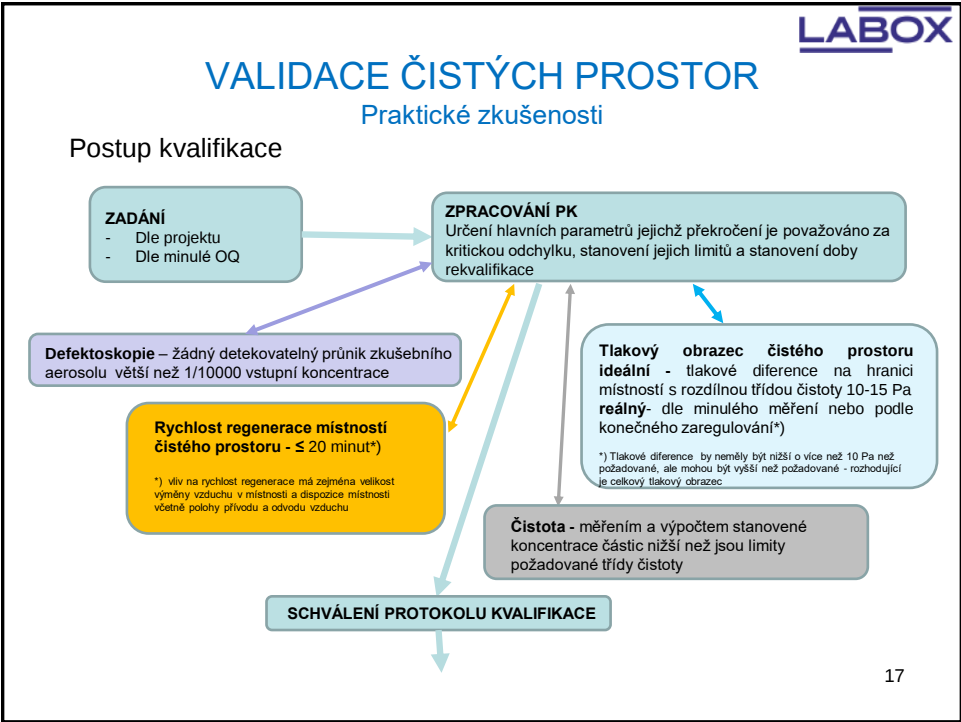
15

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Co by měl obsahovat plán monitoringu?

- **Mapa odběrových míst** (s definicí tříd prostorů)
- **Frekvence a typy odběrů** (kontinuální, týdenní, měsíční, kvartální)
- **Použité metody** (aktivní odběr, sedimentace, stěry)
- **Nastavení limitů** (alert, action, OOS – out of specification)
- **Postup při překročení limitů**
- **Systém vyhodnocení a trendování dat**

16



LABOX

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR
Praktické zkušenosti – podtlakový ČP

The diagram shows a cleanroom layout with several rooms: 'Laboratoř' (Laboratory), 'Úklid' (Cleaning), and 'MP' (Measurement Point). There are two pressure points labeled 'PP1' and 'PP2'. Yellow arrows indicate the flow of air or the path of measurement, showing a circulation from the laboratory area through the cleaning area and measurement points.

19

LABOX

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR
Praktické zkušenosti

```
graph TD; A[PROVEDENÍ MĚŘENÍ] --> B[ZPRACOVÁNÍ ZPRÁVY Z MĚŘENÍ]; B --> C[Schválení zprávy z měření]; B --> D[Celkové zhodnocení]; D --> E[Schválení zprávy z měření];
```

The flowchart details the validation process. It starts with 'PROVEDENÍ MĚŘENÍ' (Measurement Execution) and 'ZPRACOVÁNÍ ZPRÁVY Z MĚŘENÍ' (Processing of Measurement Report). The latter leads to 'SCHVÁLENÍ ZPRÁVY Z MĚŘENÍ' (Approval of Measurement Report) and a final 'Celkové zhodnocení' (Overall Evaluation) box. The 'Celkové zhodnocení' box contains a detailed summary of the evaluation criteria and recommendations.

20

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Normativní základna-čisté prostory

- EudraLex Volume 4 Good Manufacturing Practice Guidelines, Annexes 1-19
- VYR-32 doplněk 1 verze 2 2023 Pokyny pro správnou výrobní praxi
- VYR 43 2018 Pokyny pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapie
- [ČSN EN ISO 14644-1](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 1 - Klasifikace čistot vzduchu
- [ČSN EN ISO 14644-2](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 2: Specifikace zkoušení a sledování pro průběžné ověřování shody s ISO 14644-1
- [ČSN EN ISO 14644-3](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 3: Zkušební metody
- [ČSN EN ISO 14644-4](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 4: Návrh, konstrukce a uvádění do provozu
- [ČSN EN ISO 14644-5](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 5: Provozování
- [ČSN EN ISO 14644-6](#) Čisté prostory a příslušná řízená prostředí - Část 6: Slovník

21

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Normativní základna-čisté prostory

- [ČSN EN ISO 14644-7](#) Čisté prostory a příslušné řízení prostředí - Část 7: Oddělovací zařízení (boxy s čistým vzduchem, rukávcové boxy, izolátory a zařízení pro miniprostředí)
- [ČSN EN ISO 14644-8](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 8: Klasifikace molekulárního znečištění vzduchu
- [ČSN EN ISO 14644-9](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 9: Klasifikace povrchové kontaminace částicemi
- [ČSN EN ISO 14644-10](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 10: Klasifikace povrchové kontaminace chemikáliemi
- [ČSN EN ISO 14644-11](#) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 11: Klasifikace tříd čistoty pro nanočástice
- [EN ISO 14644-12](#) Cleanrooms and associated controlled environments — Part 12: Specifications for monitoring air cleanliness by nanoscale particle concentration

22

LABOX

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Normativní základna-čisté prostory

- [ČSN EN ISO 14644-13](#)
Čisté prostory a příslušná řízená prostředí - Část 13: Čištění povrchů pro dosažení definovaných úrovní čistoty povrchů klasifikovaných podle koncentrace částic a chemických látek
- [ČSN EN ISO 14644-14](#)
Čisté prostory a příslušné řízené prostředí - Část 14: Posuzování vhodnosti použití zařízení podle koncentrace částic ve vzduchu
- [ČSN EN ISO 14644-15](#)
Čisté prostředí a příslušné řízené prostředí - Část 15: Posuzování vhodnosti použití zařízení a materiálů podle chemické koncentrace ve vzduchu
- [ČSN EN ISO 14644-16](#)
Čisté prostory a příslušná řízená prostředí - Část 16: Energetická účinnost čistých prostor a zařízení pracujících s čistým vzduchem
- [ČSN EN ISO 14644-17](#)
Čisté prostory a příslušná řízená prostředí - Část 17: Využití rychlosti usazování částic
- [ČSN EN ISO 14644-18](#)
Čisté prostory a příslušná řízená prostředí - Část 18: Posuzování vhodnosti spotřebního materiálu
- [ČSN EN 17141](#) Čisté prostory a příslušná řízená prostředí - Regulace biologického znečištění

23

LABOX

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ČSN EN ISO 14 644-1:2016

Označení tříd čistoty	Maximální počet částic v 1 m ³ podle velikosti v µm podle ČSN EN ISO 14 644-1					
	≥0,1	≥0,2	≥0,3	≥0,5	≥1,0	≥5,0
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1000	237	102	35		
ISO Class 4	10 000	2370	1020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3520	832	
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

24

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR				
Implementace byla nutná nejpozději k 08/2023				
Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic rovný nebo větší v 1 m ³ EC GMP Volume 4, Annex 1:2022 VYR-32, doplněk 1 verze 2			
	Za klidu - operační kvalifikace		Za provozu - procesní kvalifikace	
	≥0,5	≥5,0	≥0,5	≥5,0
A	3 520	N/A	3 520	N/A
B	3 520	N/A	352 000	2 930
C	352 000	2 930	3 520 000	29 300
D	3 520 000	29 300	nedefinováno	nedefinováno

25

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR				
Implementace byla nutná nejpozději k 08/2023				
Třídy čistoty	Maximální přípustný počet částic rovný nebo větší v 1 m ³ EC GMP Volume 4, Annex 1:2022, VYR-32, doplněk 1 verze 2			
	MONITORING Za klidu		MONITORING Za provozu	
	≥0,5	≥5,0	≥0,5	≥5,0
A	3 520	29	3 520	29
B	3 520	29	352 000	2 930
C	352 000	2 930	3 520 000	29 300
D	3 520 000	29 300	nedefinováno	nedefinováno

26

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Implementace byla nutná nejpozději k 08/2023

LABOX

Třída čistoty	Maximální přípustný počet živých mikroorganismů podle EC GMP Volume 4, Annex 1:2022, VYR-32, doplněk 1 verze 2			
	Vzorkování vzduchu /CFU.m ⁻³ /	Petriho miska (průměr 90 mm) /CFU za 4 hod/	Kontaktní desky (průměr 55 mm) /CFU/desku/	Otisk rukavice 5 prstů /CFU/rukavici/
A	Žádná kolonie			
B	10	5	5	5*
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* max. akční limit

27

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

VYR 43

LABOX

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic rovný nebo větší v 1 m ³ VYR 43 pro klasifikaci místností			
	Za klidu - operační kvalifikace		Za provozu - procesní kvalifikace	
	≥0,5	≥5,0	≥0,5	≥5,0
A	3 520	N/A	3 520	N/A
B	3 520	N/A	352 000	N/A
C	352 000	N/A	3 520 000	N/A
D	3 520 000	N/A	neurčeno	N/A

28

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Praktické zkušenosti

A) Většina nevyhovujících výsledků OQ a PQ je obvykle důsledkem vynechání nebo nekvalitního provedení předcházejících fází kvalifikace.

Čisté prostory - chyby ovlivňující výsledky OQ a PQ

Nevhodná volba dodavatele, jejímž důsledkem obvykle je:

- Volba nevhodných materiálů konstrukce stropu (sádrokarton, kazetové minerální stropy) a příček (sádrokarton, stavební konstrukce bez potřebné povrchové úpravy) a dalších prvků (okna, dveře a pod.)
- Špatně dimenzovaná a navržená vzduchotechnika čistého prostoru
- Špatně dimenzovaný přívod vzduchu nezohledňující počet provozního personálu a kontaminaci vznikající při chodu technologie
- Nevhodné umístění přívodů a odvodů vzduchu
- Přívod vzduchu pro zařízení s laminárním a turbulentním prouděním vzduchu z jedné klimajednotky

31

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Praktické zkušenosti

- Špatně dimenzované filtrační systémy a nevhodné umístění HEPA filtrů
- Nevhodně použité vzduchotechnické potrubí, jak pevné (s běžnou těsností) tak pružné (s omezenou životností)
- Nevhodně zadané a aplikované parametry pro systém měření a regulace vzduchotechniky čistého prostoru, zejména při řízení přetlaku v čistém prostoru
- Použití nevhodných zařizovacích předmětů – nábytek, vybavení personálních a materiálových propustí, technologické zařízení nevhodné do čistých prostor a pod.

32

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Praktické zkušenosti

B) Vliv na výsledky OQ a PQ má dále

1. Nevhodné chování personálu

- nedodržování zásad chování v čistém prostoru
- nedodržování zásad práce s jednotlivými technologickými zařízeními

2. Špatná údržba zařízení

- nekvalifikovaná
- žádná

3. Kvalifikace je provedena firmou nebo osobou nemající potřebnou kvalifikaci nebo vybavení

33

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Praktické zkušenosti

Akreditovaná zkušební laboratoř

- Vlastní „Osvědčení o akreditaci“ vydané Českým institutem pro akreditaci (ČIA), které je platné pouze s přílohou obsahující seznam akreditovaných metod měření
- Má zpracovaný systém kvality („Příručku kvality“) auditovaný ČIA
- Používá měřicí metody, které prošly nezávislým auditem odborných hodnotitelů ČIA
- Má kvalifikovaný, pravidelně školený, personál jehož kvalifikace je ověřována ČIA
- Výstupy z měření (Zprávy z měření) jsou obecně uznávány ve všech státech, které jsou členy sdružení ILAC

34

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Praktické zkušenosti

Validace prováděné akreditovanou zkušební laboratoří



Průběh č. 1 ze dne: 29.6.2009
je neudělena současně
osvědčení o akreditaci č. 386/2009 ze dne: 29.6.2009

Akreditovaný subjekt:

LABOX spol. s r.o.
interní laboratoř LABOX spol. s r.o.

Protínkely o ziskoch podpísajú:
Ladislav Majer
Ing. Vladimír Förster

vedenai laboratorė
techniniai vedenai laboratorė

[illegible]

35

Děkuji Vám za pozornost

Mgr. Martina Bachtík Schmiedtová



36