

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Mgr. Martina Bachtík Schmiedtová

LABOX

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



Akreditovaná zkušební laboratoř 1313

1

LABOX

ČISTÉ PROSTORY

- Kvalifikace a validace ČP – rozsah validací – DQ, IQ, OQ, PQ
- ISO 14644 v prostředí farmacie a harmonizace s EU GMP Annex 1
- ISO 14644-4: Bezpečný limit 7,5 Pa
- ISO 14644-5: Operations Control Programme (OCP)
- EN 12469 – revize 2025 - rozšíření a zpřesnění zkušebních postupů
- Praktické rady pro chod ČP a bezproblémovou kvalifikaci

2

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.

3

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

4

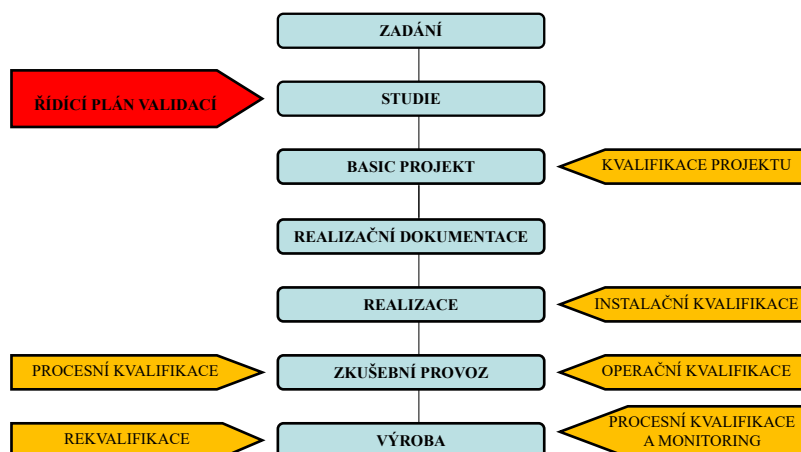
VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

- **Kvalifikace projektu (Design qualification)** se provádí ve fázi dokončení projektu a jejím cílem je ověření, zda navržené řešení splňuje zadání
- **Instalační kvalifikace (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

5

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Postup realizace investice a jednotlivé kvalifikace



6

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

7

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**

8

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Doporučené testy pro operační kvalifikaci

Operační 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.

9

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.

10

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

11

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

12

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**
 - Záznamy musí být: přesné, úplné, pravdivé, nezměnitelné, auditovatelné
- **Validace systémů environmentálního monitoringu**
 - Použité přístroje (např. čítače částic, mikrobiologické vzorkovače) musí být validovány a kalibrovány

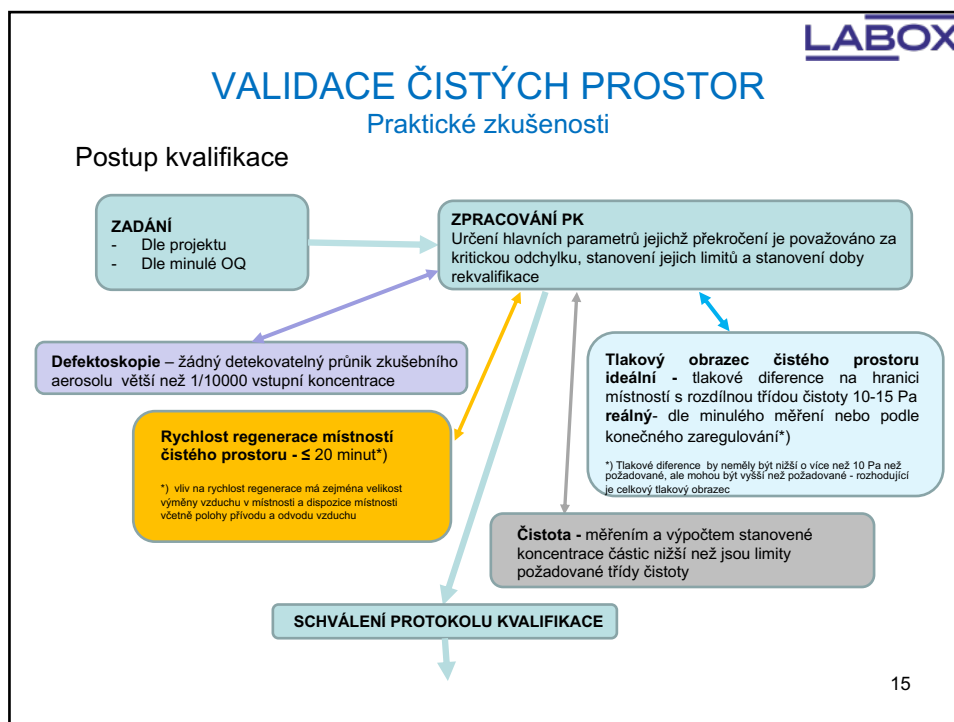
13

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**

14



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

17

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

18

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

19

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ISO 14644 vs. EU GMP Annex 1: Dva světy, jeden cíl

ISO 14644 (Technický základ):

Univerzální norma pro klasifikaci čistoty vzduchu podle koncentrace částic. Definuje metodiku měření, počty vzorkovacích míst a technické parametry (tlak, vlhkost, proudění).

EU GMP Annex 1 (Legislativní rámec):

Specifické požadavky pro výrobu sterilních léčivých přípravků. Zaměřuje se nejen na částice, ale i na **mikrobiologickou kontaminaci** a **ŘÍZENÍ RIZIK** (Quality Risk Management).

VZTAH:

ISO dodává _____ „nástroje a metrický systém“,
Annex 1 říká _____ „jak a kdy je ve farmacii použít“.

20

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ISO 14644 vs. EU GMP Annex 1: Dva světy, jeden cíl

Praktické dopady a monitoring dle Annex 1

- **Klasifikace vs. Monitoring:**
 - *Klasifikace (dle ISO):* Jednorázové potvrzení, že prostor splňuje technické parametry (např. po odstávce).
 - *Monitoring (dle GMP):* Průběžné sledování během výroby (v klidu i za provozu).
- **Contamination Control Strategy (CCS):**
 - Nová povinnost z Annex 1. Vyžaduje hloubkové pochopení procesů, kde ISO parametry tvoří základní data pro analýzu rizik.
- **Důraz na „PROVOZ“ (At-rest vs. In-operation):**
 - Zatímco ISO definuje čistotu, Annex 1 nekompromisně vyžaduje prokázání čistoty v reálném pracovním zatížení, aby byla zajištěna bezpečnost pacienta.

21

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ISO 14644-4: Bezpečný limit 7,5 Pa

ISO 14644-4: Design, konstrukce a uvádění do provozu

Vydání normy:

- Aktuálně platná verze byla vydána v roce **2022** (předchozí zásadní verze byla z roku 2001).
- Tato revize přinesla modernější pohled na energetickou náročnost a flexibilitu čistých prostor.
- Norma slouží jako návod pro architektky, inženýry a uživatele, jak čistý prostor postavit tak, aby byl dlouhodobě udržitelný a splňoval limity čistoty.

Role tlakové kaskády:

- Tlakový rozdíl je primární fyzikální bariérou proti vniknutí nečistot z okolního (špinavějšího) prostředí.

22

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ISO 14644-4: Bezpečný limit 7,5 Pa

Definice: Norma stanovuje, že mezi dvěma sousedícími prostory s různou třídou čistoty by měl být udržován stabilní tlakový rozdíl.

Proč právě 7,5 Pa?

- Je to hodnota, která bezpečně překonává náhodné vlivy, jako je průvan, otevírání dveří nebo pohyb osob.
- Zajišťuje, že vzduch proudí vždy směrem z čistšího do méně čistého prostoru (vytěšňovací efekt).

V praxi se často cílí na 10–15 Pa (i požadavek GMP), aby i při drobném kolísání systému tlak nikdy neklesl pod tuto kritickou hranici 7,5 Pa.

23

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ISO 14644-4: Bezpečný limit 7,5 Pa

Kaskádové uspořádání:

- nejvyšší tlak je v nejkritičtějších místě
- směrem k šatnám a chodbám tlak postupně klesá

Typy bariér:

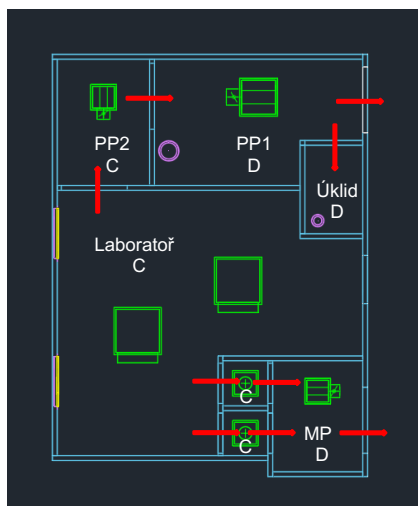
- **Přetlak** (Positive Pressure): Chrání produkt před kontaminací zvenčí.
- **Podtlak** (Negative Pressure): Používá se u nebezpečných látek (cytostatika, viry), aby se kontaminace nedostala ven z místnosti.

Riziko porušení: Pokud tlak klesne pod limit (např. pod 5 Pa), vzniká riziko turbulencí a „nasátí“ nečistot do čisté zóny.

24

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

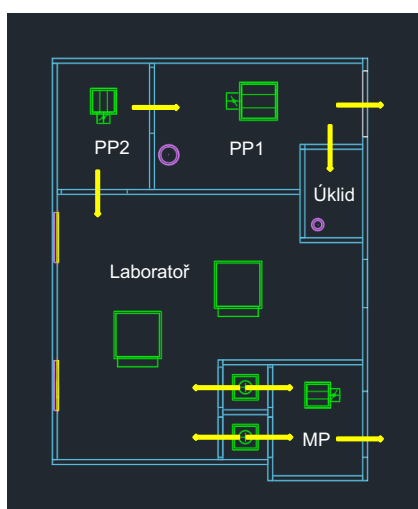
Praktické zkušenosti – přetlakový ČP



25

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

Praktické zkušenosti – podtlakový ČP



26

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ISO 14644-5: Operations Control Programme (OCP)

Strategie kontroly provozu v praxi

Personální disciplína:

- Podrobnější požadavky na validaci procesů převlékání
- Sledování chování personálu (vizuální kontrola, video-trénink)

Materiálový tok:

- Přísnější definice pro „čištění a desinfekci“ při přechodu mezi zónami

Udržitelnost:

Nově se objevují aspekty energetické účinnosti – jak provozovat čisté prostory bezpečně, ale ne zbytečně nákladně (např. řízení intenzity výměn vzduchu)

27

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

ISO 14644-5: Operations Control Programme (OCP)

Implementace OCP do firemní kultury

Pokud bychom školili zaměstnance, zaměřili bychom se na tyto 4 kritické body:

- **Proč to děláme?:** Pochopení cesty kontaminace od člověka k produktu (demonstrace uvolňování částic).
- **Kritické kontrolní body:** Naučit zaměstnance identifikovat místa v jejich konkrétní práci, kde je riziko nejvyšší.
- **Správná reakce na odchylku:** Co dělat, když monitoring ukáže pokles tlaku nebo překročení limitu částic?
- **Hygiena a sanitace:** Praktický nácvik technik stírání a používání moderních dezinfekčních prostředků

PROAKTIVITA

- Stará norma říkala: „Udělejte tohle.“
- Nová norma říká: „Analyzujte svoje rizika a na jejich základě vytvořte OCP, který dává smysl pro váš produkt.“

28

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

EN 12469 – revize 2025 - rozšíření a zpřesnění zkušebních postupů

Revize EN 12469 – Proč byla nutná po 25 letech?

Technologický skok: Původní norma z roku 2000 nereflektovala moderní senzory, mikroprocesorové řízení a energeticky úsporné motory.

Harmonizace: Sladění s ISO 14644 (čisté prostory) a novými požadavky

Hlavní cíl revize:

- Zvýšení reprodukovatelnosti testů
- Snížení „šedých zón“ při validaci
- Jasnější definice ochrany personálu, produktu i okolí

29

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

EN 12469 – revize 2025 - rozšíření a zpřesnění zkušebních postupů

Zpřesnění zkoušek těsnosti

Integrita filtrů a těsnost skeletu

- Testování HEPA filtrů: Revize 2025 zavádí přísnější metodiku pro skenování filtrů v souladu s ISO 14644-3.
- Těsnost pláště: Nová metodika pro testování přetlaku/podtlaku s přesně definovanou tolerancí úniku.
- Eliminace rizik úniku kontaminovaného vzduchu skrze spoje a průchodky.

30

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

EN 12469 – revize 2025 - rozšíření a zpřesnění zkušebních postupů

Měření rychlosti proudění

Vizualizace a stabilita laminárního proudění

- **Kvantifikace proudění:** Revize klade větší důraz na stabilitu proudění v pracovní zóně.
- **Digitální anemometrie:** Zpřesnění bodů měření rychlosti v sestupném (downflow) a nasávaném (inflow) proudění. Norma nyní přesněji definuje rastr (mřížku) bodů, kde se musí rychlost měřit.
- **Vizualizační testy (Smoke test):** Nová kritéria pro hodnocení kouřové zkoušky.

31

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

EN 12469 – revize 2025 - rozšíření a zpřesnění zkušebních postupů

Digitální monitoring a alarmy

Monitoring v reálném čase a kybernetická bezpečnost

- **Zkušební postupy pro senzory:** Revize definuje, jak se musí testovat spolehlivost senzorů průtoku vzduchu
- **Management alarmů:**
 - Povinné testování reakční doby alarmu při poklesu tlaku nebo rychlosti.
 - Zabezpečení dat: Pokud box ukládá data digitálně, musí splňovat požadavky na integritu dat (Data Integrity).

32

VALIDACE ČISTÝCH PROSTOR

EN 12469 – revize 2025 - rozšíření a zpřesnění zkušebních postupů

Člověk na prvním místě (Ergonomie)

Bezpečný box je ten, ve kterém se dobře pracuje.

- **Hlučnost:** Snížení limitů pro dlouhodobou práci (ochrana sluchu a soustředění).
- **Vibrace:** Přísnější limity pro stabilitu (důležité pro mikromanipulaci).
- **Osvětlení:** Definice intenzity a eliminace odlesků na čelním skle.
- **Pracovní prostor:** Větší důraz na prostor pro nohy a nastavitelnou výšku stojanu.

33

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

34

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.

35

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

36

Děkuji Vám za pozornost

Mgr. Martina Bachtík Schmiedtová

