

**KONTROLA PROSTORŮ PRO VÝROBU ZDRAVOTNICKÝCH PROSTŘEDKŮ**

Karel Doušek,

Ing. Karel Doušek, CSc. - AIRTECHNIK

**1. PŘEDPISY PRO KONTROLU FUNKCE ČISTÝCH PROSTORŮ:****1.1. Požadavky na limity** podle směrnic a regulativů platných obecně:

- Nařízení vlády 178/2001Sb podmínky ochrany zdraví ve znění 441/2004Sb příl 4

**1.2. Požadavky na rozsah měření** čistých prostorů obecně, metodiky a limity se určují podle harmonizované české normy pro čisté prostory ČSN EN ISO 14644 a dalších navazujících směrnic:

- ČSN EN ISO 14644 Clean rooms and associated controlled environments, part 1, 2, 3, 4, 5
- IES - RP - CC- 006/84T Testing of clean rooms
- IEST - RP - CC006.3 Testing of clean rooms
- IEST - RP - CC034.2 HEPA and ULPA filter leak tests

**1.3. Dokumenty pro určení kritérií přijatelnosti** pro kontrolované parametry prostoru mimo uvedenou normu ČSN EN ISO 14644

- Prováděcí projekt vzduchotechniky (třídy čistoty, průtoky a výměny vzduchu, přetlaky, teplota a vlhkost, způsob zajištění stability vzduchotechnických parametrů)
- Zpráva o zaregulování vzduchotechniky (splnění požadavků projektu a funkce regulací průtoků, přetlaků, teplot a vlhkostí, které zajistí stabilitu vzt systému při zanášení filtrů - rezervy statického tlaku).

**2. ROZSAH KONTROL:****2.1. Rozsah měření předepsaný normou ČSN EN ISO 14 644**

ČSN EN ISO 14 644 platí obecně pro všechny čisté prostory. Rozsah měření po zprovoznění prostorů (start up) určuje díl **ČSN EN ISO 14 644-4** = Clean rooms and associated controlled environments-Part 4 Design, construction and start up. Na str. 18-21 jsou v ní uvedeny následující parametry, které se testují v rámci **Schválení instalace/** Installation approval a **Ověření funkce/** Functional approval:

1. Bezdefektnost koncových filtrů ( in-situ testing of final filters)
2. Průtok koncovými prvky (airflow volume= proportion of recirculation to make up air)
3. Vzduchový výkon a stabilita vzt. jednotek (reserve capacity of the air treatment system)
4. Přetlaky (air pressure difference for pressure differential concept)
5. Regenerace (recovery time)
6. Teplota a vlhkost (temperature and humidity)
7. Čistota = počet částic ve vznosu (particulate cleanliness class)
8. Hluk a osvětlení (noise and light level)
9. Vizualizace proudění (Airflow patterns)

Pozn. Pro opakovanou kontrolu prostorů (ne po uvedení do provozu) byly do roku 2016 rozsah a maximální intervaly měření dány ČSN EN ISO 14 644-2:2001 dle tab.1 Schedule of testing to demonstrate compliance with particle concentration limit a tab.2 Schedule of additional tests for all classes (airflow volume or velocity, air pressure). Pro další parametry podle Annex A tj. 1, 5, 6, 8 a 9 byl uveden rozsah základě analýzy rizik a dohody se zákazníkem. Z toho plynulo následující:

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. Bezdefektnost koncových filtrů ( in-situ testing of final filters)           | 24 měsíců                 |
| 2. Průtok koncovými prvky (airflow volume or velocity)                          | 12 měsíců                 |
| 3. Vzduchový výkon klimajednotek (reserve capacity of the air treatment system) | 12 měsíců (shodně s ad 2) |
| 4. Přetlaky ( clean zone segregation-for pressure differential concept)         | 12 měsíců                 |
| 5. Regenerace (recovery time)   | 24 měsíců                 |
| 6. Teplota a vlhkost (temperature and humidity)                                 | 12 měsíců                 |
| 7. Čistota (particulate cleanliness class)                                      | pro Class 5 6 měsíců      |
|   | pro Class 7,8 12 měsíců   |
| 8. Vizualizace proudění (Airflow patterns)                                      | 24 měsíců                 |
| 9. Doplnková defektoskopie (containment leakage)                                | 24 měsíců                 |

Pro testy uvedené výše pro Schválení instalace/ Installation approval a Ověření funkce/ Functional approval se v praxi často pro testování používá terminologie přenesená z farmacie, tj. pro dokumentované ověření, že parametry vyhovují a budou vyhovovat po určitou dobu se používá název validace.

## 2.2. Kalibrace

Kalibrace všech kritických měřidel a čidel (teploty, tlaky, vlhkosti) v systému řízení a monitorování čistých prostorů. Rozhodnutí, která měřidla jsou kritická, je samostatným problémem. Určitě do této kategorie patří čidla zařazená v monitoringu čistých prostorů.

## 2.3 Schválení instalace / Installation approval

Tento termín odpovídá názvu **Instalační kvalifikace** IQ používanému ve farmacii pro postupy, kterými se prokazuje a dokladuje, že zařízení a podpůrné systémy jsou správně vybrány, instalovány a pracují ve shodě se specifikacemi. Obvykle zahrnuje i kontrolu návrhů směrnic pro preventivní údržbu prostorů a vzduchotechniky, čištění a sanitaci. Tato kvalifikace se provádí jen u nově postavených prostorů nebo v určitém rozsahu po jejich významných změnách (výměna koncových filtrů, změna dispozice atd.).

## 2.4 Ověření funkce/ Functional approval

Tento termín odpovídá názvu **Operační kvalifikace** OQ používanému zejména ve farmacii pro postupy, kterými se prokazuje a dokladuje, že **čistý prostor** opakovatelně a spolehlivě **plní a bude plnit** potřebné funkce ve stavu „bez provozu= at rest“, tj. bez přítomnosti personálu a bez probíhající výroby.

Při této kontrole by měl být prostor včetně související vzduchotechniky provozován standardně podle vnitřních předpisů pro provoz a preventivní údržbu. Mají být stanovena kritéria přijatelnosti a podle přijatých metodik provedeny zkoušky.

## 2.5 Opakované testování

Cílem pravidelného opakování testů je zajistit, že čistota v prostorech je stabilní a lze z nich extrapolovat, že bude s vysokou jistotou udržena po požadovanou dobu. Pro opakovanou kontrolu provozovaných prostorů (ne po uvedení do provozu) se rozsah a intervaly měření stanovují na základě analýzy rizik (podklad viz npř. Doušek: Zajištění stability čistých prostorů) a dohody se zákazníkem. Vodítkem pro stanovení rozsahu a intervalů může být ČSN EN ISO 14 644-2:2001 viz tab.1 Schedule of testing to demonstrate compliance with particle concentration limit a tab.2 Schedule of additional tests for all classes (airflow volume or velocity, air pressure) a Annex A platné do roku 2016.

Obvyklý rozsah testování parametrů čistých prostorů zahrnuje

1. Bezdefektnost koncových filtrů ( in-situ testing of final filters)
2. Průtok koncovými prvky a výměna vzduchu v místnostech (airflow rate, volume, velocity)
3. Vzduchový výkon a stabilita vzt. jednotek zahrnující rezervu statického tlaku systému na zanášení filtrů (reserve capacity of the air treatment system)
4. Přetlaky ( air pressure diference)
5. Regenerace (recovery time)
6. Teplota a vlhkost (temperature and humidity)
7. Čistota = počet částic ve vznosu (airborne particles; particulate cleanliness class)
8. Mikrobiální čistota = počet živých mikroorganismů ve vzduchu (CFU)
9. Vizualizace proudění (airflow direction and visuazation)

### 3. PLÁN OVĚŘENÍ FUNKCE ČISTÝCH PROSTORŮ

**Ověření funkce** čistých prostorů lze nazývat **Operační kvalifikací prostorů** nebo **Validací**, pokud obsahuje ve smyslu výše uvedených skutečností a kritické analýzy rizik schválený plán testů a metodik měření a následující části:

- **kontrola stavebního stavu** prostorů.  
Tato kontrola je u nových prostorů provedena v rámci Schválení instalace/ Installation approval (Instalační kvalifikace IQ).  
Při opakované kvalifikaci je před testováním parametrů vhodné ověřit, že stav prostorů vyhovuje i nadále požadavkům, tj. minimálně ověřit prohlídkou, že nejsou poškozeny povrchové úpravy stěn a vybavení, zatmelené kouty a spoje, nevznikly nečistitelné spáry atp.
- **kontrola organizačních předpokladů** Jde zejména o kontrolu funkce alarmových hlášení systému vzt a monitoringu a též existenci předpisů pro provoz a preventivní údržbu, vstup personálu a materiálu.
- **testy kritických parametrů** v rozsahu nutném pro ověření splnění požadavků na čistý prostor.  
Rozsah kontrolovaných parametrů je třeba kriticky vybrat. Při periodickém opakovaném měření a při dostatečně rozsáhlém monitorování parametrů, které jsou statisticky vyhodnocovány, lze rozsah omezit nebo intervaly prodloužit. Při analýze je třeba vždy uvažovat rizika vyplývající z možné nestability vzt. systému způsobené jak vnějšími vlivy okolního prostředí, tak i vyčerpáním vnitřní rezervy statického tlaku zanesením filtrů nebo poškozením částí rozvodů systému.  
Měření se provádí metodikami podle ČSN EN ISO 14644, IEST-RP-CC006.3 a IEST-RP-CC034.2.
- **vyhodnocení výsledků** podle přijatých kritérií přijatelnosti.

#### 3.1 Rozsah kontroly stavebního stavu a vybavení čistých prostorů.

- 3.1.1. Stav stěn a podhledů dělicích prostory
- 3.1.2. Čistitelnost povrchů čistých místností
- 3.1.3. Nepřítomnost nečistitelných míst v prostoru
- 3.1.4. Provedení a vybavení prostoru

#### 3.2 Rozsah kontroly organizačních předpokladů

- 3.2.1. Systém monitoringu kritických parametrů prostorů:  
přetlak v prostorech, teplota, vlhkost a chod klimajednotek v systému MaR
- 3.2.2. Systém havarijních hlášení: výpadek klimajednotky, zanesení filtrů, nedostatečný přetlak v prostoru
- 3.2.3. Kontrola existence směrníc nezbytných pro zajištění funkce čistých prostorů a práce v nich.

#### 3.3 Rozsah měření

Rozsah měření pro spolehlivé ověření funkce čistých prostorů obsahuje dokument obvykle nazvaný Protokol validace = validační plán (Validation protocol). Na základě již zmíněné analýzy rizik se do něj doporučuje zahrnout následující testy:

- 3.3.1. Bezdefektnost HEPA filtrů (test integrity a těsnost HEPA filtrů v koncových výústkách a případně odlučivost kanálových HEPA filtrů nejsou-li instalovány filtry ve výústkách)
- 3.3.2. Kontrola vzduchového výkonu vzt. jednotek zahrnující parametry
  - Rezerva statického tlaku na regulátorech průtoku v přívodech vzduchu do všech prostorů - stav regulátorů průtoku a difference na nich, nebo rezerva určená z pracovní křivky ventilátoru případně z funkce regulační smyčky ventilátoru.
  - Množství vzduchu dodávaného vzt. jednotkami.

- 3.3.3. Průtoky přívodními výústkami a výměna vzduchu v místnostech  
(při použití čistých kabin= LF se zjišťuje i průměrná rychlost a uniformita proudění)
- 3.3.4. Přetlaky v celém prostoru místností a spády do přímo navazujících místností
- 3.3.5. Čistota v kontrolních bodech prostoru bez provozu  
(počet bodů a limity podle platné normy ČSN EN ISO 14644)
- 3.3.6. Regenerace čistoty ve vybraných kritických místnostech ( propusti, výrobní místnosti se zdroji kontaminace, zejména s rizikem křížové kontaminace)
- 3.3.7. Zviditelnění proudění v kritických prostorech ( prašné operace a rozhraní tříd).  
Při použití čistých kabin= LF se v nich testuje rovnoběžnost proudění, nepřítomnost vírů a spolehlivost zajištění ochrany kritického prostoru.
- 3.3.8. Teplota a relativní vlhkost
- 3.3.9. Mikrobiální čistota (kontaminace) vzduchu a případně kritických povrchů

#### 4. KRITERIA PŘIJATELNOSTI

Kriteria přijatelnosti (acceptance criteria) výsledků se určují v souladu s projektovanými hodnotami a normami a předpisy platnými pro čisté prostory. Limitní hodnoty pro zhodnocení výsledků a použité metodiky se pro každou veličinu nebo test uvádí v Protokolu „validace“ (plán testování) čistého prostoru, který musí být předem schválen dodavatelem a zákazníkem.

##### 4.1 Stavební stav a vybavení prostorů.

Stav přepážek dělících prostory čistých místností od kontrolovaných. Požaduje se úplnost, neporušenost a čistota - kontrola prohlídkou.

*Čistitelnost povrchů* čistých místností. Požaduje se odolnost pro sanitaci prováděnou dle sanitačního řádu a bezespárovost - kontrola prohlídkou.

*Nepřítomnost nečistitelných míst* v prostoru - kontrola prohlídkou.

*Provedení a vybavení prostoru* postačující pro vstup a výstup personálu, materiálu a zabránění neoprávněného vstupu - kontrola prohlídkou a zkouškou.

##### 4.2 Organizační předpoklady.

Požaduje se existence

4.2.1 monitorovacího systému přetlaku, teploty, vlhkosti

4.2.2 funkčnost systému havarijních hlášení, tj. pro nedodržení kritických monitorovaných hodnot, výpadky funkce vzduchotechniky a signalizace zanesení filtrů v systému.

4.2.3 potřebných předpisů pro organizovaný provoz v prostorech. Typicky jde o předpisy:

- Provozní řád popisující pohyb pracovníků a toky materiálu,
- Hygienický řád,
- Předpisy pro preventivní údržbu vzduchotechniky a prostorů

### 4.3 Parametry prostředí

4.3.1. **Výměny vzduchu** (air changes per hour) v prostorech jsou dány přívodem vzduchu a jejich objemem. Požadovaným limitem je počet výměn za hodinu a hodnoty jsou obvykle hodnoceny jako vyhovující, pokud vyhovují údajům podle projektu s tolerancí -10 až -15%.

**Průtoky vzduchu** (airflow volume) jsou hodnoceny jako vyhovující, pokud vyhovují limitu pro výměnu vzduchu tj. též údajům v projektu s tolerancí -10 až -15%. Kriteria přijatelnosti jsou minimální dovolený průtok a výměna vzduchu v místnosti a obvykle se uvádějí ve formě podle následující tabulky.

Číslo místnosti		201	202	203
Průtok vzduchu místností projekt	[m <sup>3</sup> /h]	1000	5000	250
Průtok vzduchu místností minimální	[m <sup>3</sup> /h]	850	4250	213
Výměna vzduchu v místnosti projekt	[1/h]	25,0	35,7	20,8
Minimální výměna vzduchu v místnosti	[1/h]	21,3	30,4	17,7

Hodnoty projektovaného průtoku a výměny vzduchu se obvykle přebírají z projektové dokumentace čistých prostorů z části projektu „Vzduchotechnika prováděcí projekt“

4.3.2. **Kriteriem bezdefektnosti** (Installed filter leakage) pro filtry třídy H13 je obvykle nepřítomnost koncentrace částic zkušební aerosolu  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  ve výstupním pásmu filtrů vyšší než 0,01% vstupní koncentrace.

4.3.3. **Regenerace čistoty** (Recovery test) vyjádřená časem nutným pro pokles koncentrace kontaminace v prostoru o 2 řády se obvykle kontroluje ve vztahu k limitu 20 minut nebo podle potřeby přísnějším.

Pozn. Jde o parametr exponenciálně závislý na výměně vzduchu v prostorech (pro 20 výměn vzduchu za hodinu je teoretická doba poklesu koncentrace o 2 řády 20 minut.

4.3.4. **Čistota v kontrolních bodech** (Airborne particle count) je vyhovující, pokud splňuje požadavky dle ČSN EN ISO 14644-1

Limity pro částice ve vznosu jsou podle ČSN EN ISO 14644-1:2016 následující

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic		
	pro částice $\geq 0,5 \mu\text{m}$ v m <sup>3</sup>	pro částice $\geq 1 \mu\text{m}$ v m <sup>3</sup>	pro částice $\geq 5 \mu\text{m}$ v m <sup>3</sup>
ISO Class 5	3 520	832	29
ISO Class 6	35 200	8320	293
ISO Class 7	352 000	83 200	2 930
ISO Class 8	3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9	35 200 000	83 200 000	293 000

4.3.5. **Přetlaky** (Air pressure difference) se hodnotí ve vztahu k limitům voleným tak, aby zajistily ochranu proti vniknutí kontaminace z nečistého okolí, oddělení prostorů s různými třídami čistoty a případně i ochranu okolí proti úniku účinné látky z čistého prostoru do okolí.

Přetlak v čistých prostorech proti nečistému okolí se podle ISO 14 644-4:2001 A.5.3 volí typicky 5 - 20 Pa (pro farmacii v EU minimálně 10 -15 Pa). Pro projektovaný tlak se obvykle připouští tolerance -2 Pa.

Skutečné limity přetlaků proti nečistému okolí i doplňující limity pro spády mezi místnostmi (kaskády tlaků) vycházejí z projektovaných přetlaků a musí vyhovět uvedeným zásadám.

Příklad tabulky s kriterii pro přetlak je na další straně

<b>Přetlak mezi prostory</b> <i>Room pressurization</i> (ozn. dle schéma)	<b>Třída prostoru</b>	<b>Přetlak žádaný</b> <i>Required</i> [Pa]
<b>P<sub>201/ven</sub></b> *	ISO 8/-	$\geq 15^{-2}$
<b>P<sub>202/ven</sub></b> *	ISO 7/-	$\geq 25^{-2}$
<b>P<sub>203/ven</sub></b> *	ISO 8/-	$\geq 15^{-2}$
<b>P<sub>200/ven</sub></b>	ISO9/-	$\geq 5^{-2}$
<b>P<sub>202/201</sub></b>	ISO 7/ISO 8	$\geq 10^{-2}$
<b>P<sub>202/203</sub></b>	ISO 7/ISO 8	$\geq 10^{-2}$

Pozn.

V tabulce je použit zápis kritérií pro přetlak ve formě  $\geq 10^{-2}$ .

Zápis značí, že tlak vyhovuje kritériu přijatelnosti pokud je větší nebo roven 8 Pa (10 Pa s povolenou tolerancí -2 Pa je 8 Pa).

Hodnota omezení přetlaku proti okolí, pokud není uvedena, je pro lehký plechový podhled obvykle omezena na max. 100 Pa.

#### 4.3.6 **Teplota a vlhkost** (temperature and humidity)

Kritériem přijatelnosti je běžně hygienická přijatelnost stanovená pro teplotu 18 - 26 °C a pro relativní vlhkost 20 - 80 % rH, pokud nebyly technologické požadavky stanoveny přísnější.

4.3.7. **Rezerva vzduchového výkonu** (reserve capacity of the air treatment system) pro zanášení filtrů hodnocená podle rezervy statického tlaku v systému pro vyhovující průtok. Vyhovující průtok v přívodu vzduchotechnického zařízení se obvykle volí -10% projektovaného průtoku.

4.3.8. **Zviditelnění proudění** (airflow direction and visualization) se hodnotí jako vyhovující, pokud proudění směřuje z místnosti s vyšší čistotou do místnosti s nižší čistotou a místnosti jsou dostatečně provětrány bez „mrtvých“ zón.

4.3.9. **Mikrobiální čistota** (microbiological contamination) se obvykle hodnotí jako vyhovující, pokud vyhovuje limitům odvozeným z limitů platných pro farmaceutickou výrobu podle VYR 32 SÚKL:

$\leq 200$  CFU/m<sup>3</sup> pro třídu ISO Class 8 (D)

$\leq 100$  CFU/m<sup>3</sup> pro třídu ISO Class 7 (C)

$\leq 10$  CFU/m<sup>3</sup> pro třídu ISO Class 6

$\leq 1$  CFU/m<sup>3</sup> pro třídu ISO Class 5 (B)

## 5. PROVOZNÍ ROZMEZÍ PŘETLAKŮ

Pro informaci o správné funkci čistých prostorů se provádí monitorování vybraných parametrů.

Nejdůležitějším parametrem z hlediska rozpoznání kritické závady je monitoring přetlaku prováděný tlakoměry (tlakovými čidly) umístěnými ve správně zvolených místech prostoru.

Při validaci je vhodné ověřit správnost ukazování monitorovacího systému tlaku minimálně porovnáním ukazované hodnoty se souběžně změřeným tlakem a ověřit správnost volby provozního rozmezí, varovných a případně poplachových limitů tlaků.

Provozní rozmezí přetlaků „zelené“ je ohraničeno varovnými mezemi (alert limits) a případně se určují i alarmové meze (alarm limits). Varovné rozmezí (žluté) je mezi varovnými a alarmovými mezemi. Nad a pod mezemi alarmu je poplachové „červené“ rozmezí tlaků. Uvedené barevné meze se obvykle vyznačují na stupnici použitého analogového tlakoměru a používají se i pro podbarvení hodnot ukazovaných v systému.

Příklad mezí pro monitorovaný kritický přetlak:

<b>Přetlak monitorovaný</b>	<b>Provozní rozmezí</b> <b>zelené</b>	<b>Varovné rozmezí</b> <b>žluté</b>	<b>Akční rozmezí</b> <b>červené</b>
personální propust 201/ ven	10 až 30	5 -10; 30 - 50	pod 5; nad 50

Pozn. Při tlaku ve „varovném rozmezí“ je třeba přijmout opatření k nápravě a při tlaku v akčním rozmezí není možno v prostor standardně užívat.

## 6. ZÁVĚR

Volba rozsahu kontrolovaných parametrů, musí vždy vycházet z kritického přístupu k posouzení rizik tak, aby byla zachována zásada, že ověřením souboru parametrů bude zajištěna dostatečná spolehlivost udržení požadované funkce po celou dobu platnosti provedeného testování.

Udržení stálých parametrů prostorů během provozu samozřejmě vyžaduje jejich dostatečnou průběžnou kontrolu, údržbu a monitoring vybraných parametrů. Výše uvedená kontrola organizačních předpokladů a stavebního stavu může být provedena i nezávisle na testování parametrů, ale důležitá je i zde periodická, dostatečně kritická a dokumentovaná kontrola. Ze zkušenosti s provozem mnoha čistých prostorů je možno zahrnutí této kontroly do „validace“ doporučit.

Při výběru parametrů pro testování je třeba mít na zřeteli, že kontrola jen počtu částic, průtoku a přetlaku nezajistí potřebné potvrzení, že prostory nejen v daném okamžiku spolehlivě plní, ale budou i nadále plnit požadované funkce zajištění definované čistoty.

Pokud například nejsou zajištěny a kontrolovány dostatečně krátké doby regenerace (recovery time) v propustech, obvykle dochází při průchodu personálu k transportu kontaminace do kritického prostoru. Tento děj se při periodickém kontrolním měření čistoty (částic ve vznosu) zachytí jen výjimečně.

Při „validaci“ je vždy používat přístup podle nejhoršího možného případu (worst case), což například vede k nutnosti ověřit „rezervy“ systému zajišťující stabilitu výměn vzduchu i těsně před tím, než začnou manostaty u instalovaných filtrů signalizovat jejich zanesení.

Podle rozhodnutí provozovatele může být během používání prostorů prováděno periodické kontrolní měření prostorů v rozsahu menším než jsou výše uvedená doporučení.

To však je správné jen za předpokladu dostatečně rozsáhlého a trvalého monitoringu souboru parametrů, jehož výsledky jsou průběžně statisticky vyhodnocovány.

Do takového monitoringu je pak třeba zahrnout i kontrolu nárůstu tlaků na všech filtrech v systému vzduchotechniky při správně stanovených limitech tlaků pro jejich přípustné maximální zanesení.