

**VALIDACE PROSTORŮ PRO VÝROBU LÉKŮ A LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

Karel Doušek, Ing. Karel Doušek, CSc.-AIRTECHNIK

**1. PŘEDPISY PRO VALIDACI ČISTÝCH PROSTORŮ PRO FARMACII:**

**1.1. Požadavky na rozsah měření, limity a formu dokumentů,** podle směrnic a regulativů platných pro přípravu a výrobu léčiv:

- VYR-36 Čisté prostory, Směrnice SÚKL Praha
- VYR-10 Obecné požadavky SÚKL na validace aseptických procesů, Směrnice SÚKL Praha
- VYR-32 Pokyny pro SVP, Směrnice SÚKL Praha
- VYR-32 Doplněk 1 Výroba sterilních léčivých přípravků, Směrnice SÚKL Praha
- Volume 4, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, GMP ( dále jen EU Rules )
- Nařízení vlády 178/2001Sb podmínky ochrany zdraví ve znění 441/2004Sb příl 4
- Vyhláška 229/2008 Sb o výrobě a distribuci léků

**1.2. Požadavky na rozsah měření** čistých prostorů obecně, metodiky a limity podle ČSN EN ISO 14644 a dalších:

- ČSN EN ISO 14644 Clean rooms and associated controlled environments v částech 1, 2, 3 a 4,
- 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 validačních kritérií** pro kontrolované parametry prostoru

- 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 i při změnách okolního prostředí).

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

ČSN EN ISO 14 644 platí obecně pro všechny prostory nejen pro farmacii.

Rozsah měření po zprovoznění prostorů (start up) určuje norma **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 parametry, které se měří 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 ( clean zone segregation-for pressure differential concept)
5. Regenerace (recovery time)
6. Teplota a vlhkost (temperature and humidity)
7. Čistota (particulate cleanliness class)
8. Hluk a osvětlení (noise and light level)
9. Vizualizace proudění (Airflow patterns)

Poznámka. Pro opakovanou kontrolu prostorů (ne po uvedení do provozu) byly rozsah a intervaly měření do roku 2016 dány ČSN EN ISO 14 644-2 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). Další parametry uvedené v Annex A se kontrolovaly v rozsahu podle dohody se zákazníkem na základě analýzy rizik.

## 2.2 Rozsah kontrol požadovaný podle VYR-36 SÚKL

Směrnice platí pro čisté prostory pro farmacii a požaduje po jejich realizaci následující kvalifikace:

### 2.2.1. Kalibrace

Kalibrace všech použitých měřidel a čidel (teploty, tlaky, vlhkosti) v systému čistých prostorů.

### 2.2.2 Instalační kvalifikace IQ

IQ prokazuje a dokladuje, že zařízení a podpůrné systémy jsou správně vybrány, instalovány a pracují ve shodě se specifikacemi.

Zahrnuje též návrh SOP pro preventivní údržbu, čištění a sanitaci

### 2.2.3 Operační kvalifikace OQ

OQ má doložit, že čistý prostor opakovaně a spolehlivě **plní a bude plnit** potřebné funkce ve stavu „bez provozu= at rest“, tj. bez přítomnosti personálu a bez probíhající výroby.

Při OQ by měl být prostor včetně související vzduchotechniky provozován standardně podle vnitřních předpisů (npř. SOP) pro provoz a preventivní údržbu. Mají být vypracována kritéria přijatelnosti a podle SOP pro vzorkování provedeny zkoušky:

1. test počtu částic ve vznosu (čistota)
2. test proudění vzduchu = průtok distribučními prvky (Hepa filtry)
3. test tlakový rozdílů = přetlaky v prostorech proti nečistému okolí a kaskády mezi jednotlivými místnostmi
4. test netěsnosti instalovaného filtračního systému tj. integrita a těsnosti (bezdefektnost = defektoskopie) koncových HEPA filtrů
5. test vizualizace proudění ( kouřový test)
6. test směru proudění vzduchu
7. teplotní test
8. test vlhkosti
9. test regenerace
10. test průniku kontaminace
11. test řídicího systému (stabilita vzduchotechniky, tj. kontrola vzduchového výkonu vzt. jednotek zahrnující rezervu statického tlaku a průtoky případně stabilitu tlaků, je-li regulována)

Pozn. VYR-36 proti ČSN EN ISO 14 644-4 nepožaduje kontrolovat hluk a osvětlení, které se ovšem dokládá po realizaci prostorů pro jejich kolaudaci.

## 3. PLÁN VALIDACE

Validace prováděná v rozsahu **Operační kvalifikace prostorů** zahrnuje ( ve smyslu výše uvedených předpisů a kritické analýzy rizik):

- **kontrola stavebního stavu** prostorů ve smyslu směrnice Volume 4 GMP, předpisu VYR-32 a VYR-36. Tyto kontroly jsou u nových prostorů provedeny předem v rámci Instalační kvalifikace **IQ**. Při opakované kvalifikaci je **vhodné ověřit, že stav prostorů vyhovuje i nadále požadavkům**, tj. minimálně ověřit prohlídkou, že nejsou poškozeny povrchové úpravy stěn a vybavení, nevznikly nečistitelné spáry atp.
- **kontrola organizačních předpokladů** Jde zejména o ověření existence dostatečných předpisů pro provoz a preventivní údržbu, vstup personálu a materiálu.
- **měření parametrů** v rozsahu nutném pro ověření požadavků na čistý prostor. Rozsah kontrolovaných parametrů je třeba kriticky vybrat na základě analýzy rizik. 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.

Pro obvyklé prostory jsou rozsah kontrol a měření a kritéria přijatelnosti pro spolehlivé ověření funkce systému uvedeny dále.

### **3.1 Rozsah kontroly stavebního stavu a vybavení.**

- 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
- 3.2.3. Kontrola nezbytných SOP pro zajištění práce.

### **3.3 Rozsah měření**

Rozsah měření pro validaci čistých prostorů pro farmacii obsahuje dokument Protokol validace = validační plán (Validation protocol). Pro operační kvalifikaci OQ se na základě předchozí analýzy doporučuje do něj zahrnout následující testy:

- 3.3.1. Bezdefektnost HEPA filtrů (test integrity a těsnost HEPA filtrů)
- 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 přívodních výustek s HEPA filtry 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 (navazovna, prašné operace a na rozhraní tříd). (při použití čistých kabin= LF se v nich testuje rovnoběžnost proudění a nepřítomnost vírů)
- 3.3.8. Teplota a relativní vlhkost
- 3.3.9. Mikrobiální čistota  
Pozn. Mikrobiální čistota může být doložena provozovatelem podle vlastních SOP jako příloha zprávy.

#### 4. KRITERIA PŘIJATELNOSTI

Kriteria přijatelnosti výsledků se určují v souladu s projektovanými hodnotami a normami a předpisy platnými pro čisté prostory. Limitní hodnota a zhodnocení výsledku se pro každou veličinu uvede v Protokolu o měření čistého prostoru a doplňkově v příslušné příloze.

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

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

*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 systému.

##### 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 a výpadky funkce vzt. a signalizace zanesení filtrů.

4.2.3 potřebných předpisů, t.j. kontrolu existence nezbytných předpisů (SOP). Typicky jde o:

Provozní řád  
Hygienický režim  
Pohyb pracovníků  
Toky materiálu  
Preventivní údržba vzt a prostorů

##### 4.3 Parametry prostředí

4.3.1. **Výměny vzduchu** 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 v projektu s tolerancí -10 až -15%.

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

Číslo místnosti	1	2	3	4
Průtok vzduchu místností projekt [m <sup>3</sup> /h]				
Průtok vzduchu místností minimální [m <sup>3</sup> /h]				
Výměna vzduchu v místnosti projekt [1/h]				
Minimální výměna vzduchu v místnosti [1/h]				

Hodnoty projektovaného průtoku a výměny vzduchu se obvykle převezmou z projektu „Vzduchotechnika prováděcí projekt“

- 4.3.2. **Kriteriem bezdefektnosti** pro filtry třídy H13 je obvykle nepřítomnost koncentrace částic zkušebního aerosolu  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  ve výstupním pásmu filtrů vyšší než 0,01% vstupní koncentrace.
- 4.3.3. **Regenerace čistoty** vyjádřená časem nutným pro pokles koncentrace kontaminace v prostoru o 2 řády se obvykle kontroluje ve vztahu k limitu 20 minut nebo podle potřeby přísnějšímu.
- 4.3.4. **Čistota v kontrolních bodech** se hodnotí jako vyhovující, pokud splňuje požadavky dle VYR-32 SÚKL, shodné s EU Rules:

Limity pro částice ve vznosu pro OQ tj. za klidu jsou pro třídy čistoty B, C, D následující

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic	
	pro částice $\geq 0,5 \mu\text{m}$ v $\text{m}^3$	pro částice $\geq 5 \mu\text{m}$ v $\text{m}^3$
A	3520	20
B	3 520	29
C	352 000	2 900
D	3 520 000	29 000

- 4.3.5. **Přetlaky** se hodnotí ve vztahu k min. limitu přetlaku proti vnějším nečistým prostorům a případně k požadavku na ochranu okolí proti úniku účinné látky z čistého prostoru. Přetlak v čistých prostorech proti nečistému okolí je podle VYR-32 minimálně 10 -15 Pa. Pro validaci se obvykle volí 15 Pa s přípustnou tolerancí -2 Pa. Spády tlaků v prostoru musí zabránit přenosu kontaminace z méně čistých místností do čistších a vniknutí kontaminace z okolí.

Skutečné limity přetlaků proti nečistému okolí i doplňující limity pro kaskády tlaků, vycházejí z projektovaných přetlaků a musí vyhovět uvedeným zásadám.

Příklad tabulky s kritérii pro přetlak

Přetlak mezi prostory <i>Room pressurization</i> (ozn. dle obrázku)	Třída prostoru	Přetlak žádaný <i>Required</i> [Pa]
$P_{xx}/\text{ven}^*$	D/-	$\geq 15^{-2}$
$P_{xy}/\text{ven}^*$	D/-	$\geq 15^{-2}$
$P_{xz}/\text{ven}^*$	C/-	$\geq 25^{-2}$
$P_{xxy}/\text{ven}$	"K"/-	$>0$
$P_{xy}/xz$	C/D	$\geq 10^{-2}$

#### 4.3.6 Teplota a vlhkost

Kriteriem 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** 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** 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** se hodnotí jako vyhovující, pokud vyhovuje limitům uvedeným ve VYR 32, tj.

≤ 200 CFU/m<sup>3</sup> pro třídu D,

≤ 100 CFU/m<sup>3</sup> pro třídu C

≤ 1 CFU/m<sup>3</sup> pro třídu 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 tlakoměrem (tlakovým čidlem) umístěným ve správně zvoleném místě 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 MaR. Příklad mezí pro monitorovaný kritický přetlak:

Přetlak monitorovaný	Provozní rozmezí zelené	Varovné rozmezí žluté	Poplach. rozmezí červené
personální propust / ven	10 až 30	5 -10; 30 - 50	pod 5; nad 50

Pozn. Pro tlak ve varovném rozmezí“ je třeba přijmout opatření k nápravě a při tlaku mimo meze alarmu není možno v prostor standardně užívat.

## 6. ZÁVĚR

Volba rozsahu kontrolovaných parametrů, tj. rozsah validace, 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 provedené validace.

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 validaci, ale důležitá je i zde dostatečně kritická a dokumentovaná kontrola. Ze zkušenosti s provozem mnoha čistých prostorů je možno zahrnutí této kontroly do validace doporučit.

Při výběru parametrů pro validaci 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 plnit požadované funkce zajištění definované čistoty i nadále. 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.

Při validaci je současně třeba mít na zřeteli 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 kontrolní měření prostorů v rozsahu menším než validace, ale to není možné nazývat validací.