

Monitoring čistých prostor

Ing. Daniel Hynek

Proces měření čistých prostor dle EUGMP, Annex 1

	A. Kvalifikace	B. Monitoring
Koncentrace částic	✓	✓
Integrita HEPA filtrů	✓	
Rychlost proudění	✓	✓
Objemový průtok vzduchu	✓	
Tlakové rozdíly	✓	✓
Vizualizace směrů proudění	✓	
Mikrobiologická kontrola vzduchu / povrchů	✓	✓
Teplota a vlhkost	✓	✓
Regenerace	✓	
Těsnost uzavřených systémů (izolátory)	✓	

Proces měření čistých prostor

Rekvalifikace	tř. A a B	6 měsíců
	tř. C a D	12 měsíců

Klasifikace čistých prostor (stanovení koncentrace částic) je součástí kvalifikace čistých prostor

Monitoring tř. A a B	za provozu, kontinuální záznam
tř. C a D	za provozu, v pravidelných intervalech

Provoz zahrnuje nejen výrobní procesy ale i nastavení zařízení, stav před zahájením výroby, po ukončení šarže, po dezinfekci,...

Monitoring - Předpisy a informace

1. ISO 14644 (-2)

- Klíčová norma pro ČP, díl 2 = Monitoring
- Stanovuje postupy (přetlaky, částice a rychlost proudění) - jak a čím
- Nestanovuje kde (jen obecně, odkaz na analýzu rizik), kdy a jak často

ISO 14698

- Mikrobiologická kontaminace čistých prostor

2. EU GMP (VYR-32), doplněk 1 „Sterilní výroba“

- Nové znění 25.8.2022
- Kapitola 9 Monitorování prostředí a procesů
- Stanovuje vše podstatné pro farmaceutickou výrobu
- Částečně lze aplikovat i na nesterilní výrobu

3. Pokyn SÚKL LEK-17 Příprava sterilních léčivých přípravků v lékárně a ve zdravot. zař.

4. Další zdroje informací

- ISPE, PDA, IEST
- <http://www.pharmamicroresources.com/>, Tim Sandle's Blog

Monitoring má dva různé cíle

1. Zajistit dlouhodobě stabilní kvalitu prostředí

- Dlouhodobý záznam veličin
- Vyhodnocení trendů
- Nápravná opatření při překročení limitů
typicky postupný proces zanášení filtrů až do potřeby výměny

2. Zachytit okamžitá selhání

- Kontinuální sledování veličin
- Bezprostřední vyhodnocení hodnot
- Informování obsluhy, zastavení procesu
typicky přetržení klínového řemene motoru ventilátoru

Plánování, vyhodnocení, dokumentování

- **Plán monitoringu**
 - Kde, jak, jak často, jak vyhodnotit
 - Pravidla stanovit na základě analýzy rizik
- „Contamination control strategy“
 - Doplněk 1 zavádí **nový dokument**, který zahrnuje i monitoring
- **Vyhodnocení**
 - Varovné a akční limity, nápravná opatření
 - Signalizace alarmu obsluze (maják v čistých prostorech)
 - Analýza trendů, kontrolní grafy
- **Dokumentování**
 - Součást propouštěcí dokumentace šarže (doplněk 1)
 - Periodické zprávy s výsledky – sledování dlouhodobých trendů

Varovný a akční limit

▪ Varovný limit

- Hodnota přesahující běžné výsledky bez rizika vlivu na kvalitu
- Stanoví se na základě analýzy dosahovaných výsledků
- Překročení limitu vyžaduje zvýšenou pozornost, může být navrženo intenzivnější monitorování a hledání možných příčin

▪ Akční limit

- Překročení může představovat riziko pro produkt
- Ve vhodném poměru k varovnému limitu
- Při překročení povinně:
 - analýza rizika pro produkt
 - hledání příčiny
 - nápravné opatření

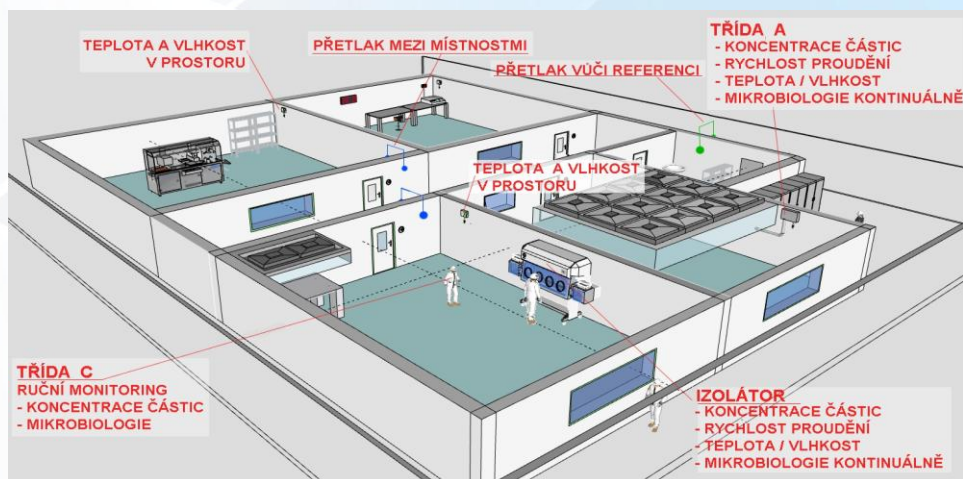
Tolerance - Meze - Limity



Monitorované parametry

- **Vždy**
 - Koncentrace částic
 - Přetlaky
- **Podle účelu prostor**
 - Mikrobiologická kontaminace (farmacie, zdravotnictví)
 - Rychlost proudění (usměrněné proudění, sterilní výroba)
 - Teplota a vlhkost
- **Sledování stavu systému**
 - Tlaková ztráta na filtrech
 - Regulované parametry systému (rychlost, tlak v potrubí, frekvence ventilátorů, atd.)

Monitoring čistých prostor



Systém monitoringu prostředí

Výrobní linka č. 1 - Aseptické plnění



Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

květen 2025

Monitorované parametry

- **Vždy**
 - **Koncentrace částic**
 - Přetlaky
- **Podle účelu prostor**
 - Mikrobiologická kontaminace (farmacie, zdravotnictví)
 - Rychlost proudění (usměrněné proudění, sterilní výroba)
 - Teplota a vlhkost
- **Sledování stavu systému**
 - Tlaková ztráta na filtrech
 - Regulované parametry systému (rychlost, tlak v potrubí, frekvence ventilátorů, atd.)

Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

květen 2025

Koncentrace částic

- **Kde**
 - Vybraná místa (analýza rizik)
- **Kdy**
 - Za provozu (nejen výroba)
- **Jak často**
 - Třída A,B – kontinuální měření
 - Třída C - 1x týdně (PDA)
 - Třída D - 1x měsíčně (PDA) až 4x ročně
- **Čím**
 - Přenosný počítač částic
 - Stabilně instalované systémy

Koncentrace částic

- **Umístění sond**
 - Třída A
 - Vzduch přiváděný k místům kritických operací
 - Vzdálenost sondy ~ 30 cm
 - Třída B (C,D)
 - V místech prováděných operací
 - V blízkosti odvodu vzduchu z místnosti
- **Doplněk 1 zavádí:**
 - Třída A částice $\geq 5\mu\text{m}$ limit 29 na m^3
 - Třída A průtok 1cfm (28l/min)

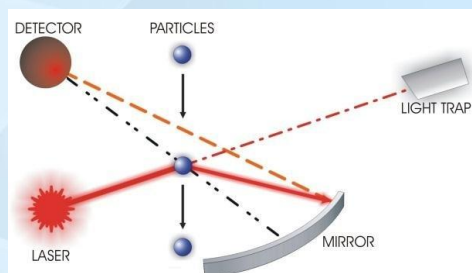


Sonda ve třídě A

Koncentrace částic

Přístroje

Laserové čítače částic na principu vyhodnocení rozptýleného světla



- s průtokem vzduchu 2.8 l/ min (starší modely, jen tř. C a D, orientační stanovení částicové kontaminace)
- s průtokem 28 l/ min (1 CFM) standardní řešení stacionárních systémů i přenosných přístrojů
- výkonné, s průtokem 50, 100, 200 l/min – s průtokem roste i hmotnost a cena

Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

květen 2025

Koncentrace částic

Čítače částic



Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

květen 2025

Koncentrace částic

- velikost částic **0.3**, **0.5**, 0.7, 1.0, 3.0, **5.0**, 7.0, 10.0 μm
- kalibrace na velikostní kategorie
- kumulativní nebo diferenciální vyjádření počtu částic

	Δ	Σ
0.3 μm	13	25
0.5 μm	8	12
1.0 μm	3	4
5.0 μm	1	1

Monitorované parametry

- **Vždy**
 - Koncentrace částic
 - **Přetlaky**
- **Podle účelu prostor**
 - Mikrobiologická kontaminace (farmacie, zdravotnictví)
 - Rychlost proudění (usměrněné proudění, sterilní výroba)
 - Teplota a vlhkost
- **Sledování stavu systému**
 - Tlaková ztráta na filtrech
 - Regulované parametry systému (rychlost, tlak v potrubí, frekvence ventilátorů, atd.)

Přetlaky

- **Lokální indikátory**
 - Pro okamžitou orientaci u dveří
 - Ruční záznam (1-3 x denně)
- **Kontinuální měření**
 - Pro sterilní výrobu povinné (doplněk 1)
- **Výběr monitorovaných míst**
 - Zachytit selhání všech systémů VZT
 - Místnosti pro kritické operace
 - Absolutní x relativní měření
- **Perioda zápisu x perioda kolísání VZT**



Magnehelic



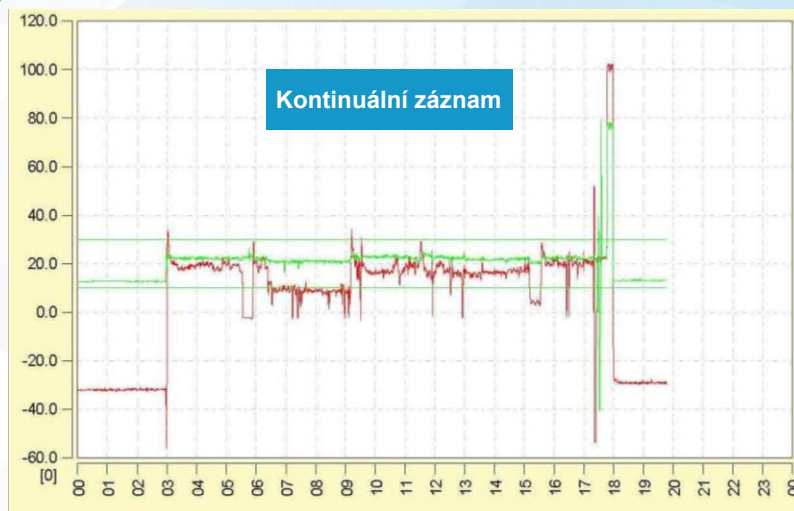
Přetlaky

Membránové diferenční tlakoměry

- rozsah 0 – 100 Pa obousměrně, indikace 0 (celé Pascaly)
- citlivé na polohu (vertikálně x horizontálně kalibrované)



Přetlaky



Monitorované parametry

- **Vždy**
 - Koncentrace částic
 - Přetlaky
- **Podle účelu prostor**
 - Mikrobiologická kontaminace (farmacie, zdravotnictví)
 - **Rychlost proudění** (usměrněné proudění, sterilní výroba)
 - Teplota a vlhkost
- **Sledování stavu systému**
 - Tlaková ztráta na filtrech
 - Regulované parametry systému (rychlost, tlak v potrubí, frekvence ventilátorů, atd.)

Rychlost proudění

- **Pouze třída A** (ISO 5 a vyšší)
 - Usměrněné proudění (≈ 0.45 m/s)
- **Jak často**
 - Aseptická výroba: kontinuální záznam
 - Ostatní: 1x týdně – 1x měsíčně
- **Místa měření**
 - Pod mřížkou (laminizátorem)
 - Každý samostatný systém zvlášť
- **Laminární boxy**
 - Měření s hlášením alarmu



Rychlost proudění

Přístroje

Žárové anemometry na principu měření elektrického proudu potřebného pro žhavení měřicího elementu ochlazovaného proudem vzduchu

- Rozsah 0 – 2 m/s, indikace 0.00 (setiny m/s), bodové měření, přesnost v nízkých hodnotách

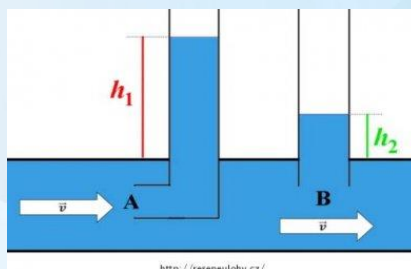
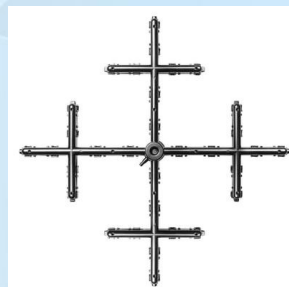
Vrtulkové anemometry čítající otáčky vrtulky hnané proudem vzduchu

- Rozsah cca 10 m/s, integrální měření, méně přesné v nižších hodnotách

Pitotova trubice na principu Bernoulliho rovnice. Rychlost se počítá z naměřeného rozdílu celkového a statického tlaku. Přesné měření v rychlostech nad 1 m/s

Objemová měřidla (balometr) využívají difuzor ke zvýšení rychlosti proudění

Rychlost proudění



Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

Monitorované parametry

- **Vždy**
 - Koncentrace částic
 - Přetlaky
- **Podle účelu prostor**
 - Mikrobiologická kontaminace (farmacie, zdravotnictví)
 - Rychlost proudění (usměrněné proudění, sterilní výroba)
 - **Teplota a vlhkost**
- **Sledování stavu systému**
 - Tlaková ztráta na filtrech
 - Regulované parametry systému (rychlost, tlak v potrubí, frekvence ventilátorů, atd.)

Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

květen 2025

Teplota a vlhkost

Přístroje

Sdružená čidla s termočlánkem nebo platinovým odporem pro měření teploty a kapacitní snímač pro měření vlhkosti

- Indikace teploty 0.0°C (desetiny stupně) a vlhkosti 0 % (celá procenta)



Monitorované parametry

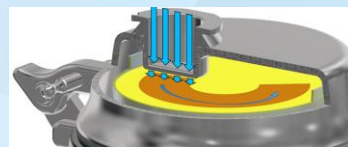
- **Vždy**
 - Koncentrace částic
 - Přetlaky
- **Podle účelu prostor**
 - **Mikrobiologická kontaminace** (farmacie, zdravotnictví)
 - Rychlost proudění (usměrněné proudění, sterilní výroba)
 - Teplota a vlhkost
- **Sledování stavu systému**
 - Tlaková ztráta na filtrech
 - Regulované parametry systému (rychlost, tlak v potrubí, frekvence ventilátorů, atd.)

Mikrobiologický monitoring

- **Kde a kdy**
 - Vzduch blízkosti kritických míst
 - Povrchy zařízení a prostor
 - Personál
 - Za provozu
- **Jak**
 - Aktivní vzorkování vzduchu
 - Spady
 - Otisky, stěry
- **Jak často**
 - Aseptická výroba A/B: každá šarže (**doplněk 1** - kontinuálně)
 - Třída C: 1-2 x týdně
 - Třída D: týdně – měsíčně

Aktivní mikrobiologické vzorkovače

- Odstředivé
- Se sítí
- Rotační hlava se štěrbinou
- Rapid methods (real-time counting)
 - Laserem indukovaná fluorescence rozliší „živé“ a „neživé“ částice
 - Produkty s krátkou dobou expirace (**doplněk 1**)



Mikrobiologický monitoring



Aktivní odběr



Rukavice



Povrchy



Spady



Oděv

Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

květen 2025

Mikrobiologický monitoring a doplněk 1

- A/B používat všechny metody (bylo už v PIC/S)
- Vzorkování i mimo výrobní procesy (před výrobou, po sanitaci, po odstávce)
- A/B **kontinuální odběr** po celou dobu procesů
 - Zachytit přechodné děje a zásahy do procesu
- Povrchy vzorkovat po výrobě
- Personál A/B
 - pravidelně v průběhu procesu
 - rukavice po zásahu do procesu
 - při odchodu ze třídy B
- A/B každý mikroorganismus identifikovat

Lab&Pharma validation, s.r.o. ■ www.validation.cz

květen 2025



Lab&Pharma validation, s.r.o.

U Továren 1380/2f ■ 102 00 Praha 10

T +420 272 101 450 ■ **E** validation@validation.cz

www.validation.cz