

Klasyfikacja pomieszczeń czystych

Pomieszczenie czyste (*cleanroom*) to obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń.

Pomieszczenia czyste praktycznie zawsze składa się z dwóch podstawowych i nieodłącznych części:

- ♦ przestrzeni oddzielonej przy pomocy elementów budowlanych tak, że jest odizolowana od zewnętrznego środowiska
- ♦ jednostki klimatyzacyjnej, wyposażonej w skuteczną filtrację powietrza. Jednostka klimatyzacyjna jest zwykle wyposażona w urządzenie ogrzewające, urządzenie chłodzące i parowy nawilżacz oraz kilkustopniową filtrację powietrza. Kluczową częścią systemu filtracji są filtry HEPA.

Powietrze jest tłoczne do wnętrza pomieszczeń czystych poprzez specjalny układ filtrów, eliminujących kolejne frakcje zanieczyszczeń. Całe powietrze wewnątrz pomieszczenia jest ciągle filtrowane przez zestaw filtrów HEPA w celu usuwania zanieczyszczeń powstałych wewnątrz. Urządzenia wewnątrz pomieszczeń czystych muszą być specjalnie zaprojektowane tak, aby nie generowały dodatkowych zanieczyszczeń. Pomieszczenia czyste wykonane są z materiałów gładkich, trwałych, niepylących i łatwozmywalnych, odpornych na substancje używane w procesie produkcji i na środki czyszczące.

Cząstki w powietrzu

Ilość cząstek/m ³ w zewnętrznym powietrzu			
Wymiar	Brudne	Normalne	Czyste
>0.1um	10 000 000 000	3 000 000 000	500 000 000
>0.3um	300 000 000	90 000 000	20 000 000
>0.5um	30 000 000	7 000 000	1 000 000

Klasyfikacja pomieszczeń czystych

Pomieszczenia czyste, w których wytwarzane są produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Dla każdej operacji wytwórczej wymagany jest odpowiedni poziom czystości środowiska, co ma na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia produktu lub stosowanych materiałów.

W celu spełnienia w tych pomieszczeniach wymagań dotyczących czystości powietrza, należy je określić "w czasie pracy" i "w spoczynku".

Jako stan "w spoczynku" rozumiana jest sytuacja, gdy zainstalowane są wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia produkcji, ale obsługa nie jest obecna w pomieszczeniach.

Stan "w czasie pracy" to sytuacja, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w odpowiedni sposób i są obsługiwane przez przewidzianą liczbę pracowników.

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów farmaceutycznych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza:

klasa A	wdzielona strefa, w której wykonywane są czynności największego ryzyka, np. napełnianie, zamykanie korkami, wykonywanie aseptycznych połączeń, oraz miejsce, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle odpowiednie warunki pracy zapewnia laminarny przepływ powietrza. Systemy laminarnego przepływu powietrza powinny zapewnić jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu
klasa B	przy produkcji aseptycznej i napełnianiu strefa ta stanowi środowisko otaczające dla klasy A;
klasy C i D	pomieszczenia czyste, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania

Przykładowe czynności, które mogą być wykonywane w pomieszczeniach określonej klasy, podano w tabeli:

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją
A	Napełnianie opakowań produktami, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko, naważanie produktów
C	Przygotowanie roztworów, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie produktami.
D	Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania

Klasa Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej

- A** Przygotowanie i napełnianie aseptyczne
- C** Przygotowanie roztworów, które będą filtrowane
- D** Postępowanie z komponentami po myciu

Klasyfikacja pomieszczeń czystych według norm, ma na celu określenie ilości cząstek znajdujących się w powietrzu, a następnie sklasyfikowanie powietrza zgodnie z klasami czystości ISO lub wymaganiami polskimi (tabela).

W Polsce obowiązują klasy czystości z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2006 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz.U.06.194.1436), oparte o wytyczne GMP/PIC-Guide. Rozporządzenie to przewiduje również pomiary ilości cząstek w stanie pracy. Maksymalne dopuszczalne ilości cząstek w zależności od klasy czystości badanego powietrza przedstawia poniższa tabela.

Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek w 1m ³ powietrza				
Klasa czystości	w stanie spoczynku		w stanie pracy	
	≥0.5um	≥5.0um	≥0.5um	≥5.0um
A	3 500	1	3 500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	nie określona	nie określona

Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu "w spoczynku" powinna być uzyskana po krótkim czasie oczyszczania powietrza (15-20 min., wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi. Liczba cząstek dla klasy A przedstawiona w tabeli dla stanu "w działaniu" powinna być zachowywana w strefie bezpośrednio otaczającej produkt zawsze wtedy, gdy produkt lub otwarte opakowanie jest narażone na kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Dopuszczalny jest fakt, że nie zawsze jest możliwe wykazanie zgodności z obowiązującymi standardami dotyczącymi liczby cząstek w miejscu napełniania, z powodu tworzenia cząstek lub kropli z samego produktu.

Pomiar ilości cząstek wykonuje przy użyciu miernika cząstek, ilość punktów pomiarowych wyznacza pierwiastek z powierzchni pomieszczenia. Wyniki uzyskane podczas pomiaru stanowią podstawę do dokonania niezbędnych obliczeń statystycznych. Warunkiem spełnienia klasy czystości w danym pomieszczeniu jest uzyskanie następujących wyników pomiarów

- Stężenia cząstek w punktach pomiarowych są niższe od limitu stężenia dla danej klasy pomieszczenia
- Górna granica poziomu ufności średniej (UCL 95%) jest niższa od limitu stężenia dla danej klasy pomieszczenia

Klasyfikacja pomieszczeń na podstawie ilości cząstek wg obowiązujących norm międzynarodowych

Rozp. MZ/ cGMP	SI Fed.Std. 209e	Ang. Fed.Std. 209d	PN-EN ISO 14644-1:2005	Maksymalna dopuszczalna liczba ziaren/m ³ równych lub większych niż podana wielość					
				0,1 μm	0,2 μm	0,3 μm	0,5 μm	1,0 μm	5,0 μm
			ISO Class1	10	2	-	-	-	-
			ISO Class2	100	24	10	4	-	-
	M1			350	75,7	30,9	10		-
			ISO Class3	1000	237	102	35	8	-
	M 1,5	I		1240	265	106	35.3		
	M2			3.500	757	309	100		-
			ISO Class4	10.000	2.370	1.020	352	83	-
	M 2,5	10		12.400	2.650	1.060	353		-
	M3			35.000	7.570	3.090	1.000		-
A / B							3.500		1
			ISO Class5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
	M 3,5	100			26.500	10.600	3.530		-
	M4				75.700	30.900	10.000		-
			ISO Class6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
	M 4,5	1000					35.300		247
	M5						100.000		618
C							350.00.0		2.000
			ISO Class7				352.000	83.200	2.930
	M 5,5	10.000					353.000	1	2.470
	M6						1.000.000		6.180
D							3.500.000		20.000
			ISO Class8				3.520.000	832.000	29.300
	M 6,5	100.000					3.530.000		24.700
	M7						10.000.000		61.800
			ISO Class9				35.200.000	8.320.000	293.000