



## Legislativní předpisy a normy pro čisté prostory při přípravě a výrobě léčivých přípravků

Ing. Vendula Jankovská  
Pharmaceutical Process Engineer

**ZENTIVA**

| 1

### Osnova:

---

- Související předpisy
- Co je to čistý prostor?
- Rozdělení ČP
- Parametry ČP
- Validace čistých prostor
- Požadavky SÚKL na čisté prostory
- Nejčastější nálezy SÚKL a dalších auditů

**ZENTIVA**

| 2

## Související předpisy

- EN ISO 14 644 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí
  - Původně nesloužila pro účely farmaceutického průmyslu, ale pro výrobu počítačových komponent
    - Celkem 9 tříd čistoty – ISO 1 – ISO 9
    - ISO 1 používaná pro počítačové komponenty, nanotechnologie, biotechnologie
    - Ve farmacii se používají třídy ISO 5 - ISO 8
  - Norma má celkem 17 částí
    - Část 1: Klasifikace čistoty vzduchu podle koncentrace částic
    - Část 2: Sledování pro zjištění vlastností čistého prostoru týkajících se čistoty vzduchu podle koncentrace částic
    - Část 3: Zkušební metody
    - Část 5: Provozování
    - Některé části byly zrušené, ale celkem 17



14644-1:2015 14644-2:2015

ZENTIVA

| 3

## Související předpisy

- EN ISO 14 644 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí

Označení tříd čistoty	Maximální počet částic v 1 m <sup>3</sup> podle velikosti v μm podle ČSN EN ISO 14 644-1					
	≥0,1	≥0,2	≥0,3	≥0,5	≥1,0	≥5,0
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1000	237	102	35		
ISO Class 4	10 000	2370	1020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3520	832	
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

ZENTIVA

| 4

## Související předpisy

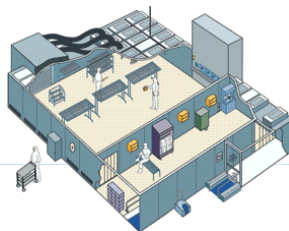
---

- SÚKL VYR-32 Úvod k pokynům pro správnou výrobní praxi
  - Obecné požadavky na kvalitu
  - Obsahuje 9 kapitol a 20 doplňků
  - Z hlediska ČP důležitá kapitola 3 a Doplňek 1
- SÚKL VYR-32 Doplňek 1 Výroba sterilních léčivých přípravků
  - Nová verze Doplňku 1 v platnosti od 25.8.2023
  - Původní verze měla 13 stránek, verze 2 má 65 stránek
- SÚKL VYR-32 Doplňek 15 Kvalifikace a validace
- EudraLex Volume 4 – Annex 1 (nová verze vydána 25.8.2022)
- (SÚKL VYR-36 Čisté prostory – od 08/2022 zrušeno)

## Co je to čistý prostor?

---

- Čistý prostor = prostor s definovanou kontrolou prostředí z pohledu částicové a mikrobiologické kontaminace, který je konstruován a používán způsobem, který omezuje možnost zanesení, vzniku a udržování kontaminace v tomto prostoru
  - **Za klidu:** stav, kdy jsou zcela nainstalována výrobní zařízení a tato zařízení jsou v provozu bez přítomnosti zpracovávaného produktu a obalového materiálu, a nejsou zde přítomni žádní pracovníci
  - **Za provozu:** stav, kdy výrobní zařízení jsou v běžném provozu s předepsaným počtem pracovníků



## Rozdělení čistých prostor

---

- **A**
  - Aseptické sestavení zařízení
  - Aseptické plnění
  - Aseptické vzorkování
  - Transportní zóna s otevřeným sterilním materiálem
  - Transport dílů části sterilního zařízení
  - Osazování sterilních filtrů, které nejsou dále termálně sterilizované
  - Sterilní filtrace roztoků, polotuhých materiálů a suspenzí, které nejsou následně termálně sterilizovány
- **B**
  - Pozadí práce třídy čistoty A (kromě izolátoru)
  - Materiálová propust do A
  - Manipulace s obalovým materiálem, pomůckami
  - Manipulace se sterilními surovinami

## Rozdělení čistých prostor

---

- **C**
  - Materiálové a personální propusti do B
  - Pozadí sterilní filtrace
  - Vzorkování pro sterilní výrobu
  - Navažování pro sterilní výrobu
  - Pozadí izolátorové technologie – „open isolator“
- **D**
  - Pozadí izolátorové technologie – „closed isolator“
  - Materiálové a personální propusti do C
  - Vzorkování a příprava roztoků pro sterilní produkty, které jsou následně termálně sterilizovány nebo sterilně filtrovány
  - Příprava a mytí komponentů a dílů pro zařízení sterilní výroby, které jsou následně termálně sterilizovány
- **Nesterilní výroby**
  - Obvykle se používají pravidla a parametry pro třídu čistoty D

## Parametry čistých prostor

---

- Monitoring čistých prostor slouží především k potvrzení, že čisté prostory a HVAC systém zabezpečí prostředí o příslušné čistotě v souladu s uspořádáním a regulačními předpisy
  - Upořádání je nastaveno v rámci projektu, je zde přihlíženo k tomu, jaké operace budou v místnostech probíhat a podle toho jsou určeny třídy čistoty, tlakové kaskády apod.
  - Regulační předpisy určují například požadovanou třídu čistoty a parametry
- Nastavení monitoringu (výběr míst, frekvence, rozsah zkoušek..) by mělo být určeno analýzou rizik.
  - Zpravidla je analýza rizik součástí PQ
  - Nesmí být v rozporu s předpisy

## Parametry čistých prostor

---

- Monitoring efektivně detekuje výkyvy od limitů, vedoucí k zahájení vyšetřování a posouzení vlivu na kvalitu produktu
  - K určení výkyvů a nebezpečných trendů slouží vhodné nastavení varovných limitů
  - Díky vhodně nastavenému monitoringu je možné předcházet problémům dřív než nastanou
  - Trendování výsledků a odchylek
- Celý monitorovací program by měl být součástí CCS (Contamination Control Strategy)
  - CCS má být zavedena v celé výrobě
  - Definuje veškeré kontrolní body
  - Posuzuje efektivitu kontrol a monitorování
  - Má být aktivně přezkoumávána a aktualizována
  - Tam kde jsou zavedeny kontrolní systémy, nemusí se nahrazovat – ale v CCS zohlednit kvůli interakcím

## Parametry čistých prostor

---

- Klíčové parametry pro monitorování čistých prostor:

- Mikrobiologická čistota
- Počet částic ve vznosu
- Tlaková kaskáda /tlak vzduchu
- Teplota a relativní vlhkost vzduchu
- Rychlost proudění - LF

- Frekvence monitorování

- Kontinuálně
- 1x za směnu
- Týdně
- Měsíčně
- Čtvrtletně

## Parametry čistých prostor

---

- Mikrobiologický monitoring

- Ovězení aktivně
- Ovězení pasivně
- Povrchy
- Otisk rukou – 5 prstů
- Otisk pracovníků – hrudí, zápěstí..



- Frekvence a limity podle zařazení do třídy čistoty

## Parametry čistých prostor

Třída čistoty	Ovzduší aktivně CFU /m <sup>3</sup>	Ovzduší pasivně – spadové misky (prům. 90 mm) CFU /4 hod <sup>(a)</sup>	Otiskové misky (prům. 55mm), CFU / miska <sup>(b)</sup>	Otisk rukavice, 5 prstů, obě ruce CFU / rukavice
A	Žádný růst <sup>(c)</sup>			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) Maximální doba expozice 4hod, ve třídách A a B musí být po celou dobu operací (včetně sestrojování), u tříd C a D podle QRM

(b) Platí pro povrchy zařízení, místností a oblečení ve třídách A a B, u oblečení není pro třídy C a D obvykle vyžadováno

(c) Jakýkoliv růst musí být vyšetřován

## Parametry čistých prostor

### ● Částicový monitoring

- V místech největší expozice komponent produktu
- V místech největší činnosti operátora
- V blízkosti plnicí zóny
- Frekvence a limity podle zařazení do třídy čistoty



## Parametry čistých prostor

Třída čistoty	Maximální limity pro částice $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximální limity pro částice $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Za klidu	Za provozu	Za klidu	Za provozu
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Neurčeno <sup>(a)</sup>	29 300	Neurčeno <sup>(a)</sup>

(a) Pro třídu D nejsou limity za provozu určeny, ale uživatel by si je měl stanovit na základě AR nebo na základě dat

## Parametry čistých prostor

### ● Tlaková kaskáda / tlak vzduchu

- Tlakové rozdíly mezi prostory zajišťují prevenci proti nežádoucí křížové kontaminaci a vnější kontaminaci
- Nastavení tlakových kaskád vychází z projektové dokumentace prostor, případně z OQ čistých prostor
- Doporučená hodnota tlakového rozdílu mezi odlišnými třídami čistoty nebo mezi místnostmi s rozdílnými operacemi:
  - min. 10 Pa pro sterilní výrobu
- Záznamy naměřených hodnot:
  - Kontinuální monitoring: reporty
  - Diskontinuální monitoring: záznamové listy







## Validace čistých prostor

- Obecné požadavky na kvalifikace a validace – VYR-32, Doplněk 15 (Annex 15)
- Hlavní předpis pro kvalifikaci a klasifikaci čistých prostor - ISO 14644
- Kvalifikace čistých prostor by měla zahrnovat:
  - Test integrity instalovaných filtrů
  - Testy průtoku vzduchu – objem a rychlost proudění (LF)
  - Test tlakových rozdílů
  - Test směrů proudění vzduchu včetně vizualizace
  - Mikrobiální kontaminace vzduchu a povrchů
  - Teplota
  - Vlhkost
  - Regenerace
  - Test těsnosti systému
- Součástí kvalifikace čistých prostor je i klasifikace
  - Měření kontaminace částicemi – za klidu i za provozu ( $\geq 0,5\mu\text{m}$  a  $5\mu\text{m}$ )



## Parametry čistých prostor - pro klasifikaci

Třída čistoty	Maximální limity pro částice $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximální limity pro částice $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Za klidu	Za provozu	Za klidu	Za provozu
A	3 520	3 520	nespecifikováno <sup>(a)</sup>	nespecifikováno <sup>(a)</sup>
B	3 520	352 000	nespecifikováno <sup>(a)</sup>	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	neurčeno <sup>(b)</sup>	29 300	neurčeno <sup>(b)</sup>

(a) Může být specifikováno v CCS např. na základě historických dat

(b) Pro třídu D nejsou limity za provozu určené, ale uživatel by si je měl stanovit na základě AR nebo na základě dat

## Parametry čistých prostor - pro kvalifikaci

Třída čistoty	Ovzduší aktivně CFU/m <sup>3</sup>	Ovzduší pasivně – spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod <sup>(a)</sup>	Otiskové misky (průměr 55 mm) CFU/miska
A	Žádný růst		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Maximální doba expozice 4hod

## Validace čistých prostor

- Rekvalifikace čistých prostor by měla být prováděna periodicky a měla by zahrnovat nejméně:
  - Klasifikaci čistých prostor (měření částicové koncentrace)
  - Test integrity koncových filtrů
  - Měření objemu vzduchu
  - Ověření tlakových rozdílů mezi místnostmi
  - Test rychlosti proudění vzduchu (u tříd čistoty B, C a D má být zvaženo v CCS), kde není stejnosměrné proudění – test regenerace
- Rekvalifikace by měla být prováděna v těchto intervalech:
  - Třídy A a B – maximálně 6 měsíců
  - Třídy C a D – maximálně 12 měsíců
- Rekvalifikace by měla být provedena i významné změně, například zásahy do HVAC systému atd.

## Požadavky SÚKL na čisté prostory

---

Aby bylo dosaženo předepsaných podmínek „za provozu“, mají být prostory navrženy tak, že bude dosaženo určité definované úrovně čistoty vzduchu ve stavu „za klidu“

- **Třída A:**
  - Laminární proudění s homogenní rychlostí proudění 0,36-0,54m/s
  - Monitorování po celou dobu trvání kritických operací s výjimkou operací, při nichž dochází k emitování částic
  - Částice  $\geq 5 \mu\text{m}$  v místě plnění - v době plnění může být ovlivněno
  - Monitorování i během simulace aseptických procesů
  - Mají být podchyceny všechny zásahy
  - Efektivní systém alarmů (překročení i varovných limitů)

## Požadavky SÚKL na čisté prostory

---

- **Třída B:**
  - Podobný systém monitorování jako pro třídu A, ale četnost může být snížena
  - Monitorování slouží i k podchycení změny úrovně kontaminace
- **Třída C a D:**
  - Monitorování má být prováděno v souladu s principy řízení rizik

## Požadavky SÚKL na čisté prostory

### ● Stavební uspořádání a vybavení prostor

- Příčky – snadný způsob sanitace, minimální uvolňování částic, těsnost, vhodné napojení na podlahy a stropy
- Dveře – těsnost, otevírání dle směru proudění, žádné posuvné dveře
- Okna – nesmí být otevíratelná
- Podhledy – slouží k zakrytí instalací, rozvodů, k upevnění filtrů, laminárů a svítidel
- Podlahy – mechanicky a chemicky odolné, snadno čistitelné, nejlépe antistatické
- Vnitřní vybavení – nesmí uvolňovat částice, musí být dezinfikovatelné, případně sterilizovatelné, minimalizovaný nábytek s co nejmenším množstvím uzavíratelných prostor a zásuvek
- Ve třídě A/B nesmějí být výlevky a kanály, v ostatních třídách se vzduchovými zábranami. Podlahové odpady v nižších třídách musí být vybavené sifony nebo vodními zábranami proti zpětnému toku
- Šatny mají být koncipované jako propusti, poslední stupeň má mít stejné parametry jako navazující prostor

ZENTIVA

25

## Požadavky SÚKL na čisté prostory

### ● Stavební uspořádání a vybavení prostor – pokračování

- Oboje dveře v propustech se nesmějí otevírat současně - signalizace
- Účelně navržené tlakové kaskády – rozdíly 10-15Pa, v odůvodněných případech je možné modifikovat podmínky (toxické látky, patogeny atd)
- Profily proudění – zabránění roznášení částic – vizualizace
- Varovný systém selhání proudění vzduchu
- Vybavení VZT koncovými HEPA (ULPA) filtry třídy 13-15



ZENTIVA

26

## Nálezy SÚKL a dalších auditů

---

- „Systémové“ nálezy:
  - Nesprávné zařazení místností do třídy čistoty
  - Nesprávná frekvence validací/revalidací
  - Nedostatečný rozsah validací/revalidací
- „Fyzické“ nálezy:
  - Přítomnost problematických atributů – např. výlevky, nesprávně instalované odpady
  - Značení místností a tříd čistoty
  - Správná funkčnost majáků
- „Dokumentační“ nálezy:
  - Chybějící podpisy
  - Nesouhlasí odkazy na normy
  - Nejsou řešená doporučení/odchyly ze zpráv

**ZENTIVA**

27



DĚKUJI ZA POZORNOST!

[vendula.jankovska@zentiva.com](mailto:vendula.jankovska@zentiva.com)

**ZENTIVA**

| 28