

Seminář CONFORUM Čisté prostory v přípravě a výrobě léčiv

Podmínky GMP ve výrobě sterilních a
nesterilních léčivých přípravků

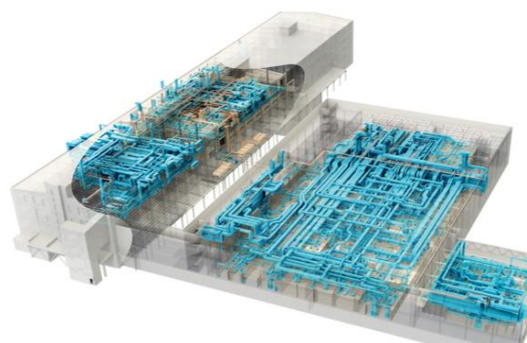


28.5.2025 | Praha
Ing. Miroslav Mík

1

Program

- Kontaminace, vlivy, rizika
- Opatření proti kontaminaci
- Člověk a kontaminace
- Křížové kontaminace
- Aktuálně + Revize Annex 1



2

1. Kontaminace, vlivy, rizika



3

Kontaminace

§ Kontaminace (contamination)

- § Nežádoucí zanesení nečistot chemické či mikrobiologické povahy nebo cizorodé látky do nebo na surovinu, meziprodukt nebo léčivou látku v průběhu výroby, odběru vzorků, balení nebo opětovného balení, skladování či přepravy.

(SUKL - VYR 26 Seznam definic)

§ Křížová kontaminace (cross contamination)

- § je znečištění materiálu nebo produktu jiným materiálem nebo produktem.

(SUKL - VYR 32 Seznam definic)

§ Kontaminace (Contamination)

- § Nežádoucí zavlečení nečistot mikrobiologické povahy (množství a typ mikroorganismů, pyrogen) nebo cizorodých částic do surovin, meziproduktů, léčivé látky nebo léčivého přípravku nebo na ně během výroby, vzorkování, balení nebo přebalování, uchovávání či přepravy s potenciálním rizikem nežádoucího ovlivnění jakosti přípravku.

§ (SUKL - VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - Doplněk 1 Výroba sterilních léčivých přípravků)

4

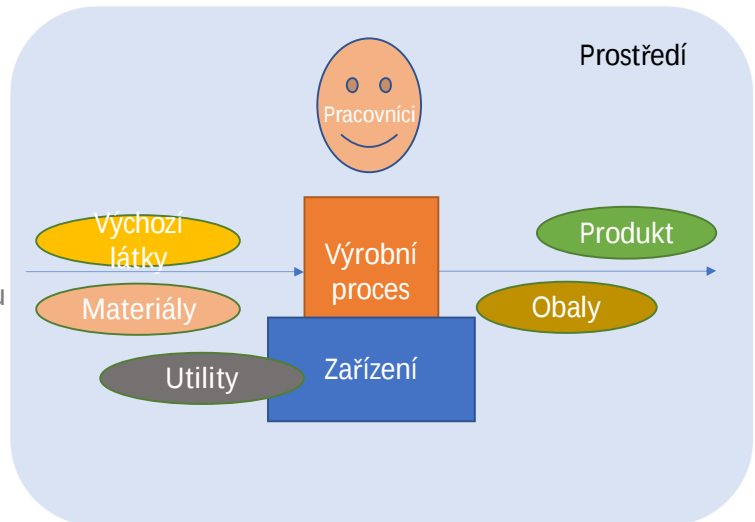
Vlivy na kvalitu produktu

§ Vnější – průnik částic do prostoru

- § Infiltrace, průnik netěsnostmi
- § Kontaminace v přiváděném vzduchu
- § Kontaminace vnášená materiálem

§ Vnitřní - generování částic v prostoru

- § Výrobní technologie (strojů)
- § Výrobní proces
- § Obaly, materiály
- § Utility/média (TVZ, N2..)
- § Člověk



5

Vliv na kvalitu - rizika

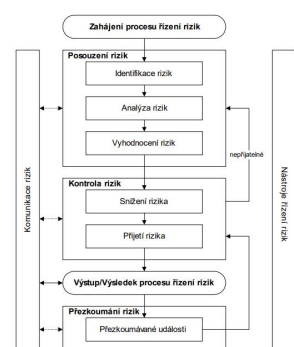
§ Míra rizika je dána požadavky na výrobek a jeho kritickými parametry

§ Je tedy nutné znát:

- § Vlastnosti a požadované parametry pro suroviny, pomocné materiály a produkt
- § Specifikace produktu, Regulatorní požadavky
- § Parametry a typ procesu/výroby
 - § Otevřený proces
 - § Uzavřený proces
- § Systémy a zařízení

§ Hodnocení a řízení rizik na základě QRM (ICH Q9 dříve VYR 32 - doplněk 20)

- § QRM je systematický, dokumentovaný proces řízení rizik od jejich posouzení, kontroly, komunikaci a přezkoumávání.
- § Hodnocení rizika pro jakost je založeno na vědeckých znalostech a zkušenostech s posuzovaným procesem a je spojeno s ochranou pacienta.
- § Míra úsilí, formalizace a dokumentace postupů QRM má být úměrná míře rizika
- § Je vhodné použít týmový přístup (interdisciplinární tým) i za účasti dodavatele



6

Vliv na kvalitu - rizika

§ Vlivy z prostředí

- § Neživé částice
 - § Injekční a infúzní přípravky, oční kapky
- § Mikroorganismy
 - § Sterilní výroba
 - § Nesterilní výroba
- § Teplota a vlhkost
 - § Termolabilní API a pomocné látky
 - § Hydroskopické API a pomocné látky
- § Kyslík
 - § API citlivé na oxidaci
- § Rozprach, aerosoly
 - § Křížová kontaminace



Vliv na kvalitu - rizika

§ Vlivy ze zařízení, pomůcek

- § Neživé částice
 - § Částice z oděru
 - § Kovové částice (síta, raznice..)
 - § Mazadla
- § Mikroorganismy
- § Povrchy
 - § Zbytky po čištění
 - § Křížová kontaminace
- § Rozprach, aerosoly
 - § Křížová kontaminace

§ Vlivy z utilit

- § Neživé částice, nečistoty
 - § Tlakový vzduch, dusík...
- § Mikroorganismy, endotoxiny...
 - § Farmaceutické vody

§ Obaly, pomocné materiály

- § Částice
- § Mikroorganismy
 - § Primární obaly

2. Opatření proti kontaminaci



9

Čisté prostory - definice

Čistý prostor je prostor, v němž je řízena koncentrace polétavých částic a který je konstruován a využíván tak, aby se minimalizovalo vnikání částic dovnitř a generování a zadržování částic uvnitř prostoru, a v němž jsou podle potřeby řízeny i jiné významné parametry, například teplota, vlhkost a tlak.

(definice podle normy ČSN EN ISO 14644-1)



10

ČSN EN ISO 14644-4:2022

§ Postup návrhu

§ Znalost procesu, produktu, posouzení rizik

§ Týmová práce

§ Důležité je uživatelské zadání (URS – User Requirement Specification)

§ Rozsah požadavků

§ Účel čp (typ výroby)

§ Požadovaná třída čistoty

§ Kritéria přijatelnosti parametrů (definice limitů – T+rH, dP, průtoky...)

§ Předpokládané výrobní zařízení

§ Počty osob

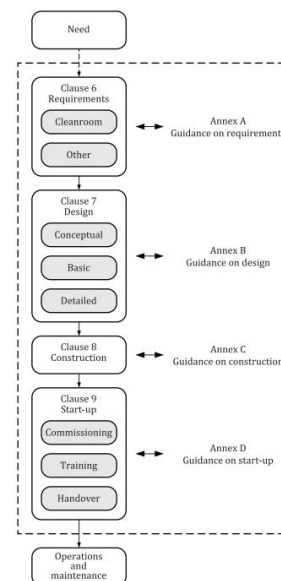
§ ..

§ Revize URS

§ Obecně se přístupem „přibližuje“ GMP předpisům (Annex 1, Annex 15)

§ Posouzení rizika kontaminace – „Effective contamination control strategy“

§ Pochopení rizika kontaminace a jeho dopadu na proces a výrobek a za účelem určení kritických kontrolních bodů (míst) v čistém prostoru nebo čisté zóně.



PRINCIP ČISTÝCH PROSTOR

§ Zajištění efektivní kontroly kontaminace

§ Minimalizace vnášené kontaminace

§ Minimalizace vzniku a přenosu kontaminace v prostorech

§ Účinné a rychlé odstraňování vzniklé kontaminace a zabránění jejímu usazování v prostorech (na površích)

§ Kontrola vnitřního prostředí prostor pomocí efektivního VZT systému a odpovídajícího systému údržby a čištění prostor

§ Způsoby zajištění efektivní kontroly kontaminace

§ Uspořádání čistého prostoru

§ Odpovídající proudění vzduchu

§ Tlakové podmínky - tlakové kaskády

§ Odpovídající filtrace přiváděného vzduchu

PRINCIP ČISTÝCH PROSTOR

§ Zónové rozdělení (box in box koncept)

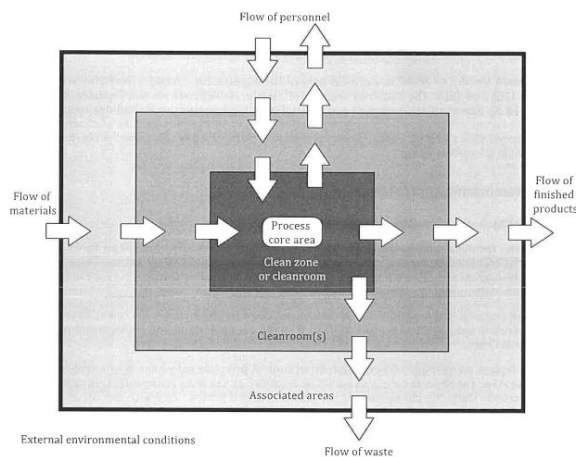


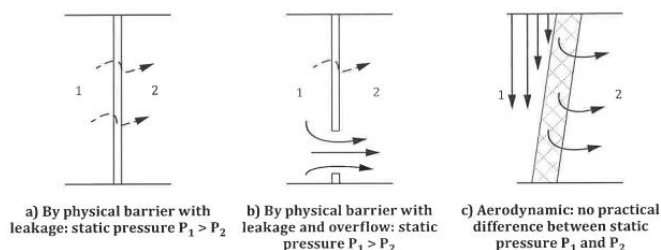
Figure B.1 — Example of a box-in-box contamination control concept

13

PRINCIP ČISTÝCH PROSTOR

§ Principy oddělení

- § Fyzická bariéra
- § Řízením směrů proudění
- § Aerodynamickým oddělením



§ V praxi jde zpravidla kombinací více principů

14

PROUDĚNÍ VZDUCHU V PROSTORU

§ Koncepce proudění vzduchu

Usměrněné proudění

Neusměrněné proudění

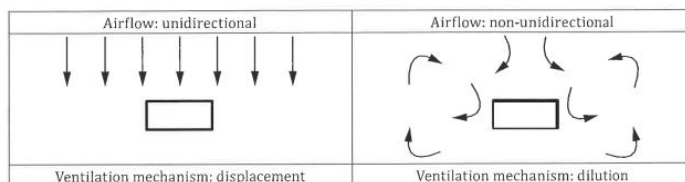
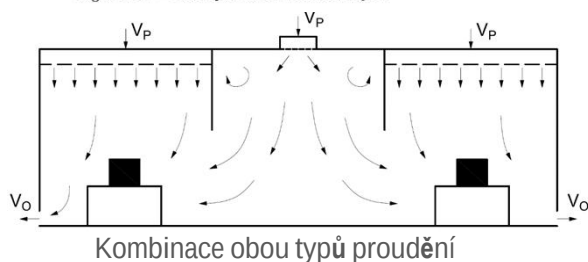


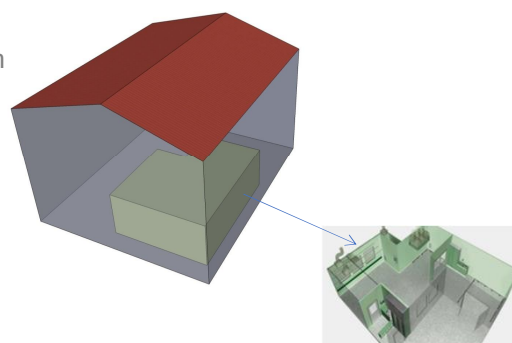
Figure B.3 — Examples of airflow concepts



15

ČISTÉ PROSTORY – ZÁSADY KONSTRUKČNÍHO USPOŘÁDÁNÍ

- § Čisté prostory se obvykle realizují jako samostatné vestavby
- § Musí být zabezpečeny proti vnikání hmyzu a jiných živočichů
- § Musí být přijata opatření k zabránění vstupu nepovolaných osob, má být kontrolován vstup zaměstnanců do jednotlivých objektů/prostor.
- § Prostory musí být dostatečně dimenzovány a logicky uspořádány (minimalizovat transport mezi jednotlivými kroky výroby)
- § Mít schopnost zamezit kontaminaci produktu a prostoru, jak částicové, tak mikrobiální
- § Zamezení křížové kontaminace



16

ČISTÉ PROSTORY – ZÁSADY KONSTRUKČNÍHO USPOŘÁDÁNÍ

BLOCK
Clean Room Solutions

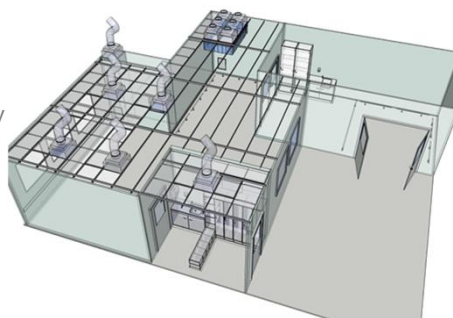
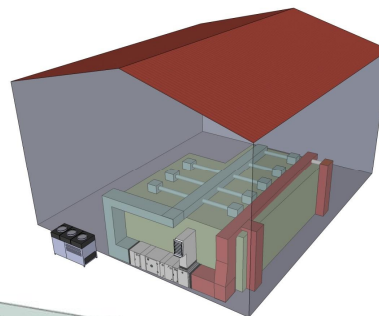
Izolace od vnějšího prostředí:

- § Samostatný VZT systém s účinnou filtrací
 - § HEPA filtry
 - § Cirkulační nebo 100% čerstvého vzduchu

- § „Těsný“ prostor

- § Stavební prvky

- § Sendvičové kovové panely
- § Kovové podhledy
- § Těsná svítidla
- § Těsné dveře
- § ...



17

ČISTÉ PROSTORY – PROVEDENÍ VÝROBNÍCH PROSTOR

BLOCK
Clean Room Solutions

Hlavní zásady pro konstrukci povrchů / použité materiály

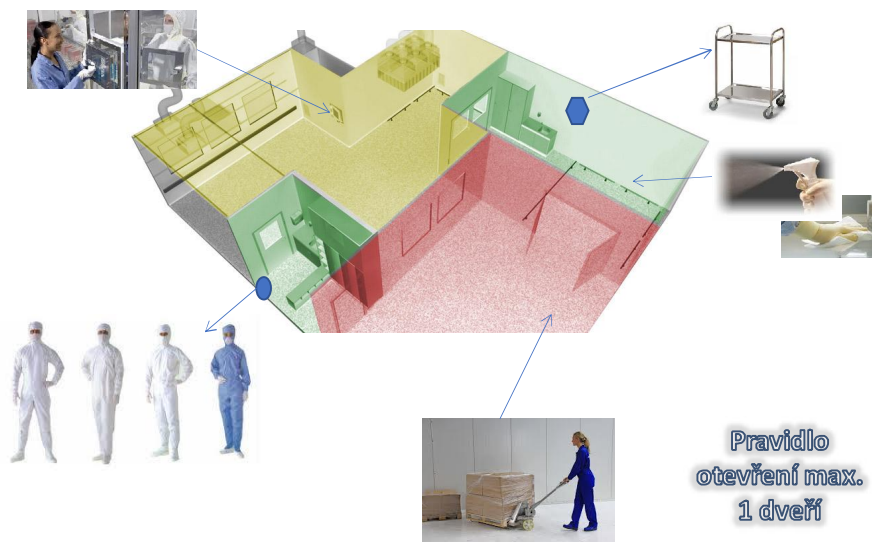
- § Povrchy musí být hladké
- § Prosté prasklin a otevřených spojů (důkladné vytmelení všech spojů)
- § Bez obtížně čistitelných zákoutí
- § Nesmí uvolňovat částice
- § Musí být snadno čistitelné
- § Musí umožnit desinfekci (chemická odolnost povrchu)
- § Mohou být požadovány i antistatické vlastnosti
- § Tato pravidla lze aplikovat i na materiály vstupující do čp (obaly, transportní vozíky, pracovní pomůcky...)



18

ČISTÉ PROSTORY – ZÁSADY KONSTRUKČNÍHO USPOŘÁDÁNÍ

BLOCK
Clean Room Solutions



19

ČISTÉ PROSTORY - PROPUSTI

BLOCK
Clean Room Solutions

Provedení personální propusti



- Účinně promývány filtrovaným vzduchem
- Signalizace, blokace dveří



Provedení materiálové propusti



20

ČISTÉ PROSTORY - PROPUSTI

Provedení personální propusti se vzduchovou sprchou



21

ČISTÉ PROSTORY – TLAKOVÁ KASKÁDA

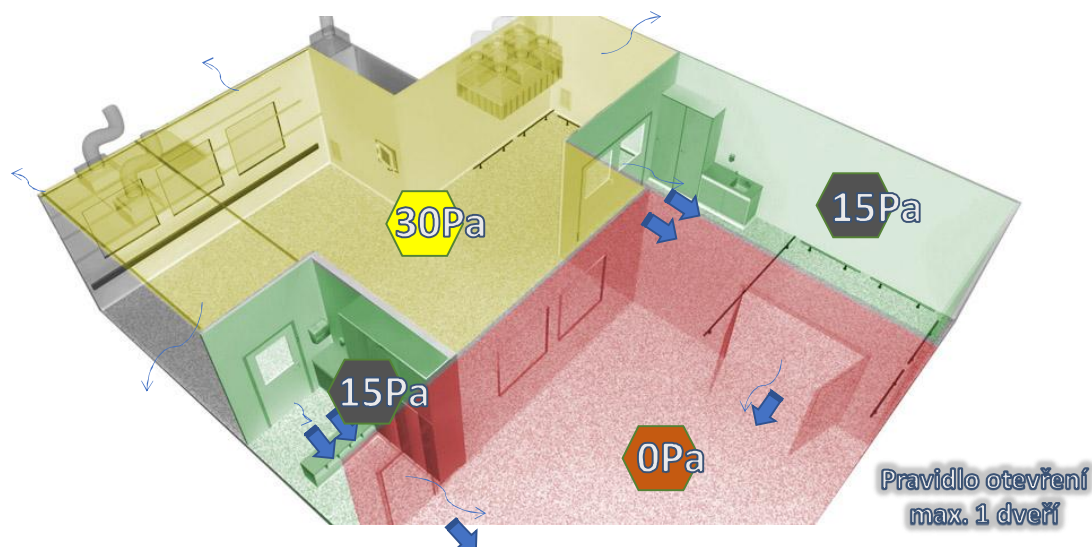
- § Tlaková kaskáda zabraňuje vstupu kontaminace do čistých prostor (přetlaková kaskáda)
- § Zabraňuje možnosti průniku nebezpečného produktu mimo výrobní prostory (podtlaková kaskáda)
- § Jako účinný přetlak, který zabezpečuje proti vniknutí kontaminace, se považuje (a je doporučeno)
 - § $\Delta p = \min 10 \text{ Pa}$ (pokyny SVP, doplněk 1)
 - § $\Delta p = 5 \text{ až } 20 \text{ Pa}$ (ISO 14644-4)
 - § $\Delta p = 12 \text{ Pa}$ mezi čp a okolím, $\Delta p = 5 \text{ Pa}$ v rámci čp (IEST-RP-CC006.3)
- § Místnosti jako „air-lock“
- § Musí být zachována i při tlumeném chodu VZT zařízení



22

ČISTÉ PROSTORY – TLAKOVÁ KASKÁDA

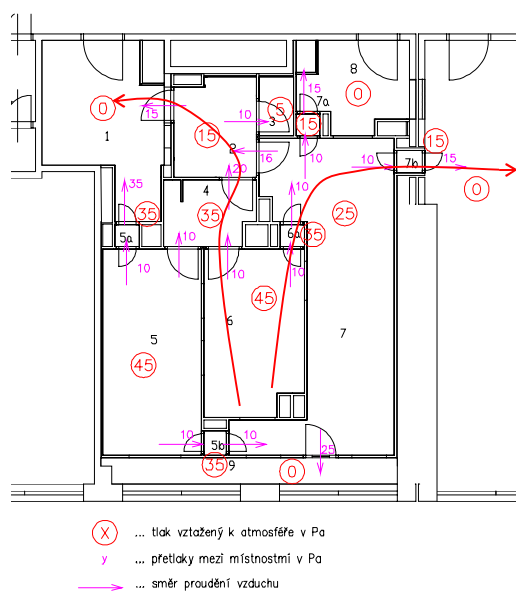
BLOCK
Clean Room Solutions



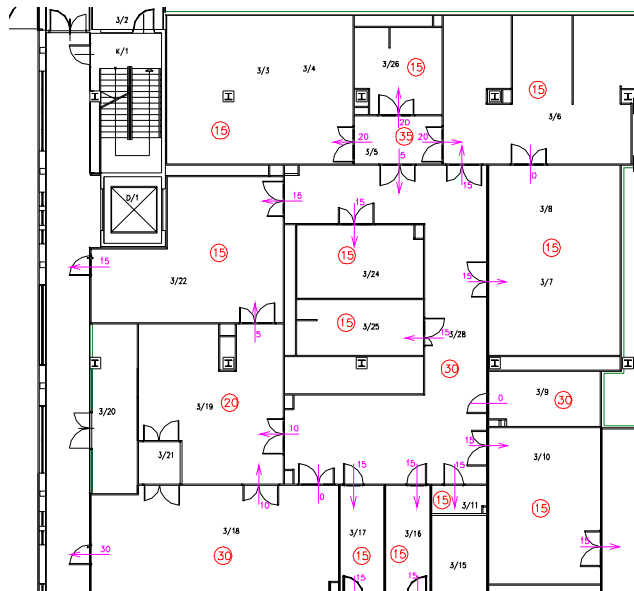
23

ČISTÉ PROSTORY – TLAKOVÁ KASKÁDA

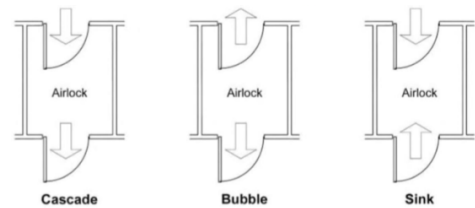
BLOCK
Clean Room Solutions



ČISTÉ PROSTORY – TLAKOVÁ KASKÁDA



§ Systém „Airlocků“

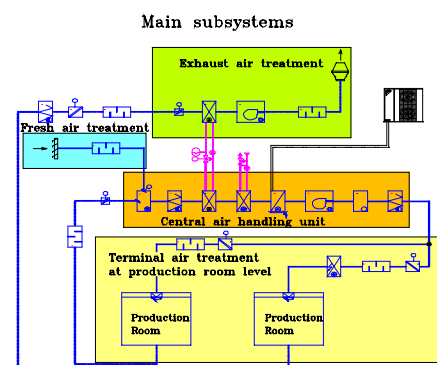


25

ČISTÉ PROSTORY – VZT SYSTÉMY

Vzduchotechnické zařízení (VZT, HVAC) pro čisté prostory musí splnit především několik základních požadavků:

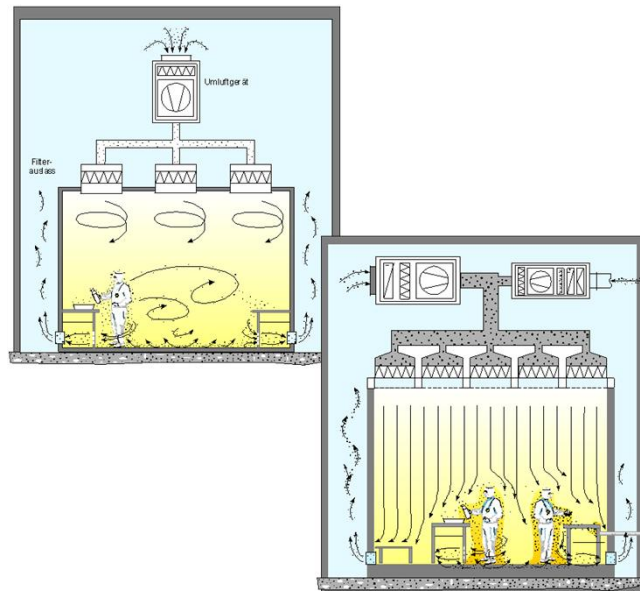
- § filtruje přiváděný, případně i odváděný vzduch
- § přivádí čerstvý vzduch a odvádí znehodnocený vzduch
- § prouděním vzduchu chrání kritická místa
- § odstraňuje nežádoucí kontaminaci z čistého prostoru
 - § soustředěné přívody vzduchu
 - § lokální odtahy
- § udržuje teplotu a vlhkost vzduchu v požadovaných mezích
- § udržuje požadované přetlaky
- § zajišťuje dostatečný počet výměn vzduchu v místnostech



26

ČISTÉ PROSTORY – DISTRIBUCE VZDUCHU

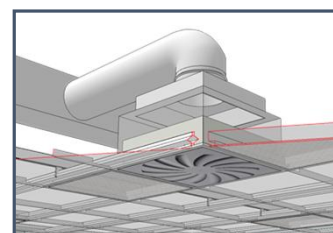
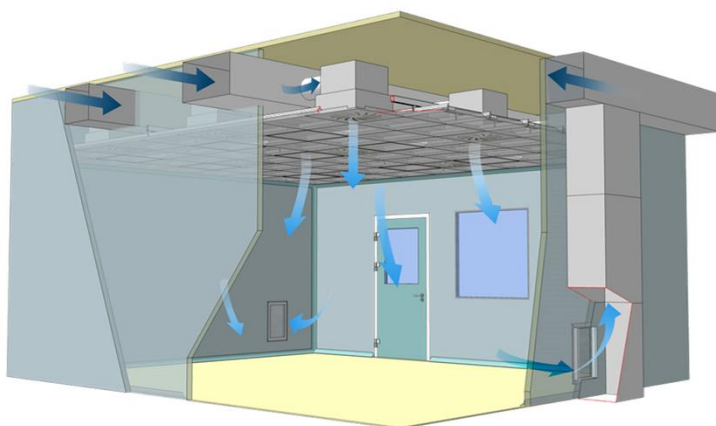
- § Má být prokázáno, že profily proudění nepředstavují riziko kontaminace, tj. má být zabezpečeno, aby proudění vzduchu neroznášelo částice z pracovníků, pracovních postupů nebo zařízení do zóny s největším rizikem pro přípravky (VYR 36)
- § Vzduch může být do čistých prostor přiváděn ve dvou základních režimech proudění
 - § Turbulentním
 - § Zajišťuje dobrou distribuci filtrovaného vzduchu
 - § Stejnoseměrným/Jednoseměrným (unidirectional – „laminárním“)
 - § Zajišťuje ochranu kritických míst (sterilní plnění, výstupy ze sterilizátorů...)



27

ČISTÉ PROSTORY – DISTRIBUCE VZDUCHU

- § Umístění distribučních a odtahových elementů



28

TECHNOLOGICKÉ VYBAVENÍ

§ Prvky zajišťující zvýšenou lokální ochranu kritických míst (jednosměrné proudění)



Pojízdná cirkulační jednotka



Pevná cirkulační jednotka



MBB II – „Biohazard“

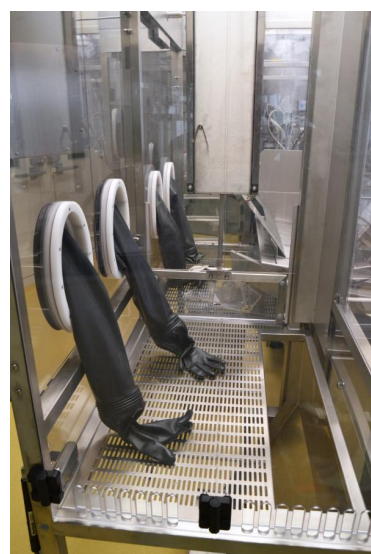
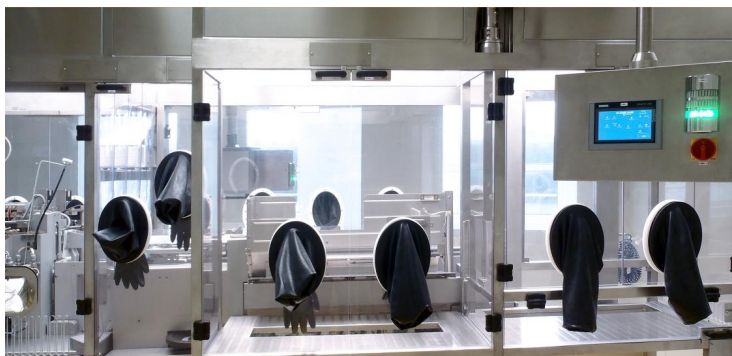


Navažovací laminární box

ČISTÉ PROSTORY – RESTRICTED ACCESS BARRIER SYSTEM (RABS)

§ Zvýšená ochrana procesu/produktu

- § Eliminace rizika z prostředí a i od personálu
- § Pro aseptickou výrobu třída A se stejnosměrným prouděním,
- § Okolí minimum třída B
- § Ochrana výrobní linky, výstupů ze zařízení (sterilizátor, myčka...)
- § Ověření obrazů proudění během intervencí (otevření dveří...)



ČISTÉ PROSTORY – IZOLÁTOROVÁ TECHNOLOGIE

§ „Těsná“ izolace „miniprostředí“ od okolního čp – umístění kritických procesů

- § Ochrana procesu - eliminace rizika prostředí a personálu
- § Ochrana obsluhy před nebezpečnými látkami (podtlakové izolátory)
- § Aseptické operace – třída A – nemusí být vždy stejnosměrné proudění,
- § okolí třída minimum C, closed izolator D - ale vždy dle CCS
- § Možnost dekontaminace vnitřního prostoru (automatický VHP cyklus)



31

TECHNOLOGICKÉ VYBAVENÍ ČISTÝCH PROSTOR

Technologická zařízení - požadavky

- § Zařízení musí odpovídat požadavkům na třídu čistoty
- § Zvýšená ochrana procesu
 - § Přívod filtrovaného vzduchu / LF
- § Oddělení strojní a produkční části
 - § Technická část „za příčkou“
 - § Odpovídající zakrytování
- § Eliminace emisí částic ze zařízení
 - § Samostatné odtahy/odsávání ze zařízení
 - § Svedení odfuků pneumatických ventilů
 - § Odpovídající pohony, převody



32

TECHNOLOGICKÉ VYBAVENÍ ČISTÝCH PROSTOR

§ Čistitelnost zařízení

- § Odolnost povrchů proti použitým čisticím a desinfekčním přípravkům
- § Eliminace nečistitelných/obtížně čistitelných míst
- § Zakrytování zařízení
- § Průchodky
- § Bez ostrých hran a výstupků

- § vybavení WIP/CIP



§ Důraz na materiály (styk s produktem)

- § nerezové materiály, vhodnost pro použití v potravinářství (FDA certifikát), odolnost, kvalita povrchu...

33

MONITORING

§ Monitoring parametrů ČP je jeden ze základních požadavků pravidel SVP

§ Monitoring - funkce:

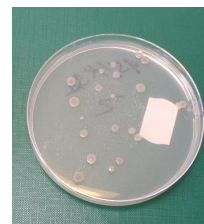
- § ověřuje dodržování specifikovaných podmínek výrobního prostředí „za provozu“ – v období mezi rekvalifikacemi
- § vyhodnocení dlouhodobých trendů
- § odhaluje možné aktuální problémy (vyhlášení alarmů)

§ Monitoring sleduje a ověřuje

- § Stav VZT a ČP (T+rH, dP, rychlost proudění v tř. č. A, částicovou a mikrobiální kontaminaci...)
- § Účinnost sanitace a úklidu
- § Chování a návyky personálu
- § Výrobní zařízení

§ Monitoring by měl být prováděn dle **monitorovacích plánů**

§ Součást strategie kontroly kontaminace (CCS)

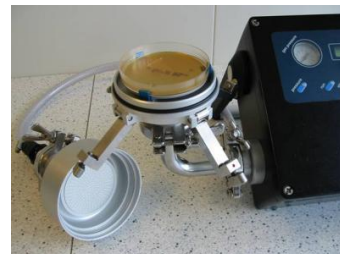


34

MÉDIA

§ Plyn

- § Kontrola parametrů
 - § Počet částic, tlakový rosný bod, olej, MB kontaminace
- § Validace systémů
- § Monitoring



§ Farmaceutické vody

- § Kontrola parametrů (Lékopis)
- § Cirkulace ve smyčce při rychlosti zaručující turbulentní proudění
- § Studenovodní nebo teplovodní okruh
- § Zařazení UV dezinfektorů do okruhu
- § Pravidelná sanitace vodních systémů
- § Zabránit stání vody – např. hadice do zařízení
- § Validace systémů
- § Monitoring (on-line vodivost, TOC...)



35

3. Člověk a kontaminace



36

ČISTÉ PROSTORY – ČLOVĚK

§ Největším zdrojem možné kontaminace v ČP je člověk

Člověk a částice

Činnost	Počet částic $\geq 0,5 \mu\text{m}$ /minutu
sezení	100 000
mírný pohyb ruky	500 000
pohyb na místě	1 000 000
povstání	2 500 000
pomalá chůze	5 000 000
běh	30 000 000

Člověk a mikroorganismy

Místo výskytu	Počet mikroorganismů
dlaně	100 – 1000 / cm^2
vlasý	> 1 000 000 / cm^2
podpaží	až 10 000 000 / cm^2
kapičky z nosu	10 000 000 / g
kapičky z úst	100 000 000 / g



Figure 20.2 Particles emitted when pronouncing the letter 'P'



Figure 20.1 Particles emitted during a sneeze



37

ČISTÉ PROSTORY – ČLOVĚK

§ Opatření:

- § Zdravotní prohlídky a sledování zdravotního stavu
- § Oddělení pracovníka od produktu
- § Systém monitoringu
- § Vypracovány a udržovány podrobné postupy chování a převlékání osob
- § V ČP
 - § se pohybovat pomalu
 - § v předepsaném oděvu
 - § dodržovat předepsaný režim
- § Provádět pravidelně sanitaci a dezinfekci podle předepsaných postupů

§ Zajištění vhodných pracovních podmínek:

- § Komfort pracovníků je spojen s udučováním částic z těla



Otisk neumyté ruky po kultivaci

38

ODĚVY DO ČP

- Druh oblečení a jeho kvalita (včetně praní a další manipulace) přizpůsobena pracovní činnosti a třídě čistoty
- Materiál – bezúletové polyesterové tkaniny s možností přidání uhlíku nebo bavlny
- Pracovní oděv určený pro ČP je vhodné viditelně odlišit od běžných pracovních oděvů
- Zabránit přímému kontaktu rukou pracovníka s produktem a kontaktními povrchy
- Praní a skladování oděvů pro ČP musí být prováděno tak, aby nedocházelo k zachycování dalších kontaminantů, které by ovlivnily kvalitu ČP – písemné postupy
 - Finální balení oděvů by mělo probíhat ve stejné třídě čistoty v jaké budou oděvy používány



ODĚVY DO ČP

- Třída D (ISO 8)
 - Běžný ochranný oděv
 - Vhodná obuv nebo návleky
 - Vlasy, vousy zakryty
- Třída C (ISO 7) – bezúletový materiál (někdy je používán i ve třídě D)
 - Krátký kabátek a kalhoty nebo kombinéza – vysoký límec, rukávy na zápěstí staženy
 - Vhodná obuv nebo návleky
 - Vlasy, vousy zakryty
- Třída A/B (ISO 5)
 - Kombinéza – rukávy zasunuty do rukavic, nohavice do návleků
 - Kukla a rouška (maska) – zasunuta pod límec kombinézy
 - Ochranné brýle
 - Vhodná obuv nebo návleky
 - Sterilní plastové nebo gumové rukavice
- Pro A/B sterilní oděv pro každý vstup, rukavice pravidelně dezinfikovat, roušky a rukavice měnit nejméně po každém přerušení činnosti



4. Křížová kontaminace



41

OPATŘENÍ PŘEDCHÁZEJÍCÍ KŘÍŽOVÉ KONTAMINACI

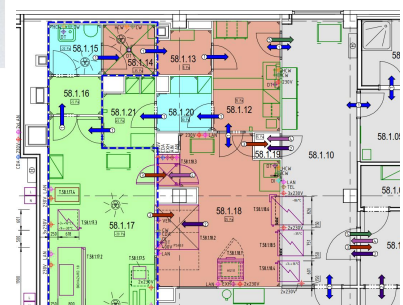
§ Procesy

- § Kampaňovitá výroba
- § Uzavřené výrobní systémy
- § Bariérové systémy
- § Nakládání s odpady, použitými oděvy...



§ Prostory

- § Vyhrazená a uzavřená pracoviště (penicilíny, ATB, Hormony...)
- § Vhodně navržené materiálové a personální toky
- § Personální a materiálové propusti
- § Tlaková kaskáda a směry proudění
- § Účinná sanitace a sterilizace



42

OPATŘENÍ PŘEDCHÁZEJÍCÍ KŘÍŽOVÉ KONTAMINACI

BLOCK
Clean Room Solutions

§ VZT systémy

- § 100% čerstvý vzduch
- § Zvýšená ochrana kritických míst
- § Lokální odtahy

§ Zařízení, povrchy

- § Čistitelnost,
- § CIP, SIP systémy
- § Účinná sanitace a sterilizace



43

OPATŘENÍ PŘEDCHÁZEJÍCÍ KŘÍŽOVÉ KONTAMINACI

BLOCK
Clean Room Solutions

§ Personál

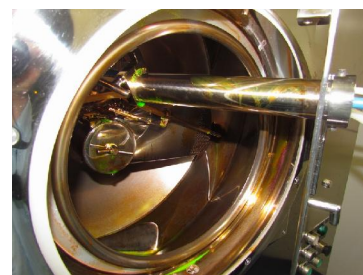
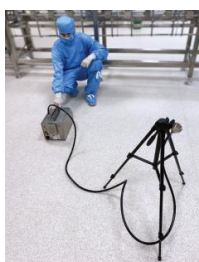
- § Školení a kontrola personálu
- § Vhodné ochranné pomůcky a oděvy

§ Monitoring

- § Prostředí
- § Procesů
- § Systémů

§ Kvalifikace a validace

- § Čistých prostor
- § Zařízení
- § Procesů
- § Čištění a mytí
- § Sterilizace



44

ZÁVĚR

§ **Důležité je porozumění:**

- § Procesu a produktu
- § Souvislostem
- § Požadavkům

§ **Týmová práce - opatření proti kontaminaci je třeba aplikovat již ve fázi projektu a designu procesů (QbD) a provádět jeho posouzení (Design Review, DQ...)**

§ **Přístup by měl odpovídat rizikům**

§ **Zajištění kvality - důraz na dodržení pravidel, předpisů a postupů**

§ **Monitoring**

§ **Verifikace, kvalifikace a validace**

5. Aktuálně + Annex 1



AKTUÁLNĚ

Připravované a nové revize předpisů:

§ EMA – revize předpisů SVP :

- § Revize Doplněk 1 – platný od 25.8. 2023
- § Revize Doplněk 11 (PS) a Kapitoly 4 (Dokumentace)
- § Revize Doplněk 2, 14 a 16

§ ICH:

- § Revize Q2 – Validace analytických metod (14/06/2024)
- § Revize Q9 – Quality Risk Management (July 2023)
- § Nový Q14 – Analytical procedure development (14/06/2024)

Zrušené předpisy (SÚKL):

- § VYR 32 – Doplněk 20 - Řízení rizik pro jakost
- § VYR 34 - Procesy sterilizace teplem
- § VYR 36 - Čisté prostory



English Search

Public Health

Home > Medicinal products > EudraLex > EudraLex - Volume 4

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines

VĚSTNÍK SÚKL 08 22

2. POKYNY SÚKL

Název	Angl. verze	Platnost od	Nahrazení	Přímé změny	Doplňky
VYR-32 Doplněk 20	NE	1.3.2008			
VYR-39 verze 2	Převzetí činností souvisejících se vyplácením lidských tkání a buněk ušlechtlých k použití u člověka	10.8.2018	VYR-39 verze 2	aktualizace v souladu s GMPR	-
VYR-40	Informace o novém formátu posouzení k výrobě a certifikátu správné výroby práce	26.2.2013	-		-
VYR-41 verze 1	Členění činností výroby, vývoje a distribuce léčivých látek a jejich registrace v evropské databázi	6.10.2014	VYR-41	rozšíření o změny označení	-
VYR-42	Výrobní praxe (každoroční zprávy)	1.12.2016	-		-
VYR-43	Pokyny pro správnou výrobu prací lidských přípravků pro modální terapii	22.5.2018	-		-
VYR-44	Pokyny pro správnou výrobu prací humánních hodnocených léčivých přípravků	31.1.2022	-		-
SLC-01	Pokyn pro správnou praktickou práci rozlišení korekt pro léčivou výrobu	4.7.2022	-		-

47

REVIZE ANNEXU 1 POKYNU GMP

§ EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines - Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

§ Platnost 25. 8. 2023 (s výjimkou bodu 8.123 – platnost až od 25. 8. 2024) (Předchozí revize Annexu 1 je používána od roku 2008)

§ Výrazné rozšíření dokumentu (z 16 na 52 stran)

§ Pokyn je k dispozici na webu EK

§ Dokument vytvořen ve spolupráci EMA + WHO + PIC/S

- § Zachování globálně dohodnutých standardů
- § Harmonizace

§ SÚKL přeložil pokyn jako VYR 32 Pokyny pro SVP – Doplněk 1 verze 2 – Výroba sterilních léčivých přípravků



English Search

Public Health

Home > Medicinal products > EudraLex > EudraLex - Volume 4

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines

PAGE CONTENTS

Introduction

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

Part III - GMP related documents

Annexes

Glossary

Part IV - GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products

Other documents related to

Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

Introduction

- Introduction (07/02/2011)
- Commission Directive 2003/94/EC (2003/94/EC) of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Replacement of Commission Directive 91/356/EEC (1991/356/EEC) of 13 June 1991 to cover good manufacturing practice of investigational medicinal products.
- Regulation (EU) 2023/2023 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2023 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC
- Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 (2017/1569) of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections (applicable as from the date of entry into application of Regulation (EU) No 536/2014 on

48

REVIZE ANNEXU 1 POKYNŮ GMP

- § **Hlavním důvodem aktualizace bylo zohlednění změn v regulačním prostředí a ve výrobě, které zahrnují výrazný posun směrem k aplikaci principů řízení rizik jakosti.**
- § **Zdůrazňuje význam řízení rizik při prevenci mikrobiologické kontaminace LP**
- § **Reakce na nové technologie a postupy, doplnění oblastí**
 - § Aplikace QRM
 - § Aplikace CCS (Contamination Control Strategy)
 - § Bariérové systémy (RABS, Izolatory), Closed systems, Single-use systems
 - § Aseptic Process Simulations (APS)
 - § Monitoring
 - § Utility/Média
- § **Význam CCS v principech QRM – cílem je se posunout od sterility založené pouze na auditu konečného procesu nebo produktu k podrobné znalosti procesu a všech potencionálních zdrojů kontaminace. Opatření pro kontrolu kontaminace lze řešit od výroby přes inženýring až po zajištění kvality nebo kontrolu kvality.**

REVIZE ANNEXU 1 POKYNŮ GMP

§ 4. Premises

- § **Přesun materiálů** = jedno z největších rizik kontaminace
 - § Přesun materiálů, vybavení a komponentů do třídy A nebo B by měl probíhat jednosměrně.
 - § Pokud je to možné, měly by být předměty sterilizovány (prokládací autokláv, sterilizační tunel)
 - § Pokud sterilizace není možná – má být stanoven validovaný postup (desinfekce, filtrace..)
 - § Výstup (materiál, vzorky, odpad) by měl probíhat jednosměrně
 - § Pokud není jednosměrný vstup/výstup možný, má být přijata odpovídající opatření a kontroly (časové oddělení)
- § **Personální propusti**
 - § **Kaskádový koncept – D → C → B**
 - § Zařízení na mytí rukou pouze v prvním stupni (ne v třídě B)
- § **Materiálové propusti**
 - § Vstup pouze pro materiály a vybavení, které bylo zahrnuto do kvalifikací („schválený seznam“)
 - § Postup zahrnut v CCS
 - § Aktivní přívod filtrovaného vzduchu (=> ne pasivní prokládací okna)

REVIZE ANNEXU 1 POKYNŮ GMP

§ 4. Premises

§ Indikace selhání přívodu vzduchu a snížení tlakové difference

- § Stanovit kritičnost míst/tlakových rozdílů dle CCS (včetně nastavení zpoždění alarmu)
- § Kritické rozdíly mají být „**kontinuálně zaznamenávány a monitorovány**“
- § Ostatní rozdíly tlaku vzduchu by měly být sledovány a zaznamenávány v pravidelných intervalech
- § Alarm by neměl být kvitován bez posouzení/vyhodnocení a měl by být k dispozici odpovídající postup

§ Zajištění dohledu nad výrobní činností

- § Prostory by měly být navrženy tak, aby umožňovaly pozorování výrobních činností zvenčí pro třídy A/B (např. prostřednictvím oken nebo kamerovým systémem s úplným výhledem na žádanou oblast a procesy)
- § Tento požadavek by měl být zohledněn při návrhu nových prostor nebo při rekonstrukci stávajících.

REVIZE ANNEXU 1 POKYNŮ GMP

§ 4. Čisté prostory a kvalifikace

§ Stejnoseměrné proudění (třída A)

- § Homogenní rychlost vzduchu v rozsahu 0,36 – 0,54 m/s (doporučená hodnota) v pracovním místě pokud není „vědecky posouzeno“ v CCS

§ Rekvalifikace

- § Minimální rozsah – Počet částic, Integrita HEPA filtrů, průtoky vzduchu, tlaková kaskáda, rychlosti/regenerace
- § Stanoveny maximální intervaly rekvalifikace
 - § Prostory tř. č. A a B maximální časový interval **6 měsíců**
 - § Prostory tř. č. C a D maximální časový interval **12 měsíců**

§ Rekvalifikace má následovat i při změnách

- § „Přerušení pohybu vzduchu, které ovlivní provoz zařízení („Interruption of air movement which affects the operation of the installation“)
- § Změna nebo úprava parametrů čp a systémů HVAC
- § Údržba/servis (výměna HEPA filtrů)

REVIZE ANNEXU 1 POKYNŮ GMP

§ 6. Utilities

§ Vodní systémy

§ Produkované vody by měly být v souladu s aktuální monografií příslušného lékopisu

§ Požadavky na kvalifikace a validace

§ Požadavek na turbulentní průtok v distribučním rozvodu

§ Rychlost proudění by měla být stanovena během kvalifikace a pravidelně sledována

§ WFI

§ Cirkulace na 70°C

§ Výroba destilací nebo procesem, který je destilací ekvivalentní (EDI, ultra/nanofiltrace)

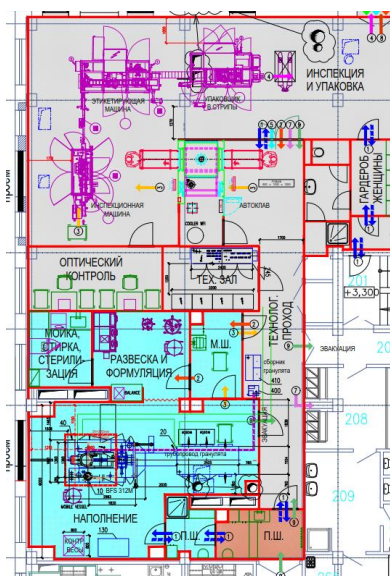
§ Sterilizace a desinfekce systémů dle stanoveného plánu – postupy validovány

§ Monitoring dle kvalifikace, trendů a CSS

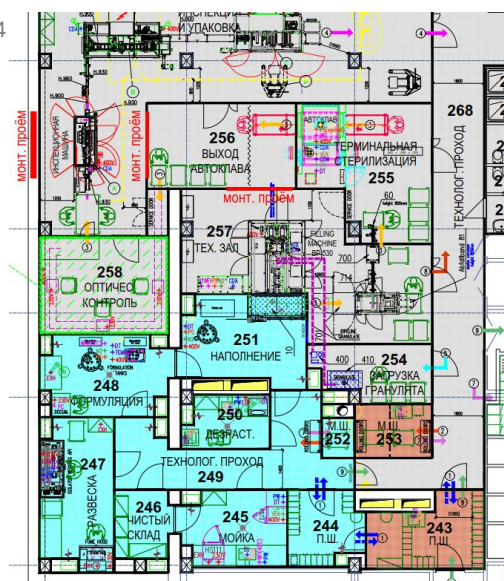
§ **Systémy WFI by měly obsahovat kontinuální monitorovací systémy pro celkový organický uhlík (TOC) a vodivost, protože tyto mohou poskytovat lepší údaje o celkovém stavu systému než jednotlivé vzorkování**

REVIZE ANNEXU 1 POKYNŮ GMP

2022



2024



AKTUÁLNĚ – REVIZE DOPLŇKU 11

- § Zatím ve fázi „Concept Paper“
 - § 33 diskutovaných bodů - změn a upřesnění
- § Publikace draftu k připomínkám: Březen 2025.
- § Předpokládané schválení EU: Léto 2026.
- § Snaží se reagovat na „rozsáhlý pokrok v používání nových technologií“
 - § Cloudové služby, umělá inteligence...
- § Měl by vyjasňovat a zpřesňovat řadu oblastí PS v GxP prostředí
- § Počítá se se „zvážením důsledků“ po vydání pokynu k CSA od FDA



19 September 2022
EMA/INS/GMP/778340/2022
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG)



PS/INF 94/2022

Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for medicinal products – Computerised Systems

Agreed by EMA GMP/GDP IWG	31 October 2022
Agreed by PIC/S	15 November 2022
Start of public consultation	16 November 2022
End of consultation (deadline for comments)	16 January 2023

The proposed guideline will replace:

- Eudralex Volume 4: Annex 11 Computerised Systems
- for PIC/S participating authorities: PE 009-15: Annex 11 – Computerised Systems

AKTUÁLNĚ – REVIZE DOPLŇKU 11

- § Pro kritické systémy např. cloudové služby by „očekávání“ měla jít nad rámec „musí existovat formální dohody“ – měl by být zajištěn plný přístup k úplné dokumentaci pro validaci a bezpečný provoz systému, i k předložení regulační autoritě
- § Vyjasnění pojmů „komerční běžně dostupné produkty“ („commercial off-the-shelf products“ - COTS) a jejich kvalifikace (cloudové systémy)
- § Vyjasnění pojmů 'validation' (and 'qualification') jako ověření požadavků URS
- § Kvalifikace by měla být na základě řízení rizik, více zaměřena na „kritické části systémů“ - zajištění GMP rozhodovacích procesů, kvality, data integrity nebo „které byly speciálně navrženy nebo upraveny na míru“ (customized).
- § Dokumentovaná návaznost mezi aktualizovanými požadavky uživatele na systém, jeho funkčními specifikacemi a testováním (v celém životním cyklu)

AKTUÁLNĚ – REVIZE DOPLŇKU 11

- § Vyjasnění klasifikace kritických dat a kritických systémů
- § Příklady pro opatření (fyzická i elektronická) k zajištění integrity procesů a dat v GMP
- § Vyjasnění záloh a jejich kvalifikace. Zálohy na „nestálá media“ např. prostřednictvím zrychleného testování („accelerated testing“) – čitelnost zálohy po danou dobu...
- § Validace „procesu zálohování“
- § Vyjasnění typů záloh (dat, ale i systémů/SW) - přírůstkové, úplné, četnost záloh atp..
- § Požadavek na možnost vytisknout všechna GMP data může být přehodnocen.

AKTUÁLNĚ – REVIZE DOPLŇKU 11

§ Audit trail (Revizní stopa)

- § Nutnost vyjasnění řady požadavků
 - § Záznam všech manuální interakcí na kritických GMP systémech
 - § Parametry audit trailu (identifikace uživatele, čas, obě hodnoty...)
(Vyjasnění role „správce systému“, který by neměl být zapojen do GMP)
 - § Vyjasnění koncepce a účelu „přezkoumání auditní stopy“
 - § Vyjasnění „přijatelné frekvence přezkoumání“
 - § Přezkoumání integrity manuálních změn provedených v systému (nezvyklé časy, nezvyklí operátoři)
 - § *Např. pro nastavení alarmů v systémech BMS, které generují alarmy přetlaků (aseptické plnění), by měly být revize auditních stop součástí uvolňování šarží, na základě přístupu založeného na riziku.*
 - § Řízení a rozlišení/třídění „alarmů“ a „manuálních zásahů“ do systému v Audit trailu

AKTUÁLNĚ – REVIZE DOPLŇKU 11

§ Doplnění konceptu „přezkumu konfigurace“

- § porovnávání hardwarových a softwarových hodnot v průběhu času - nebude stačit výčet známých změn v systému (historie upgradů)

§ Zabezpečení systému

- § Odkaz na ISO 27001 - *Information security, cybersecurity and privacy protection — Information security management systems — Requirements*
- § Požadavky na „vícefaktorové ověření“, firewally, správa platform, bezpečnostní záplaty, antivirovou kontrolu a zabezpečení a detekce proti vniknutí do systému.
- § Pro kritické systémy nebude dostačující přihlášení pomocí „karty“
- § Správa přístupů a rolí, její průběžná aktualizace a uplatnění „principu nejmenšího privilegia“

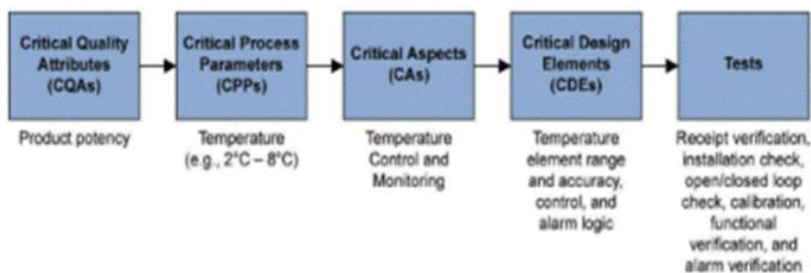
§ „Je naléhavě nutné vypracovat regulační pokyny a očekávání k používání umělé inteligence (AI) a modelů strojového učení (ML) v kritických aplikacích SVP, protože průmysl se již snaží tuto technologii zavádět.

AKTUÁLNĚ

§ ISPE Baseline Pharmaceutical Guide – Commissioning and Qualification - Volume 5 – Second Edition (June 2019)

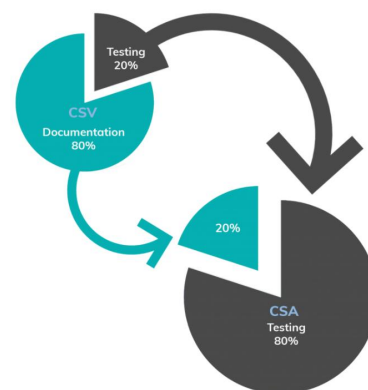
- § Komplexní metodika procesu uvádění do provozu a kvalifikaci, která je založena na vědeckém přístupu včetně analýzy rizik.
- § Guide nabízí integrovaný přístup C&Q k zefektivnění a zlevnění procesu kvalifikace

Figure 1.2: Example of Automated Temperature Control and Monitoring of a Process Step



AKTUÁLNĚ

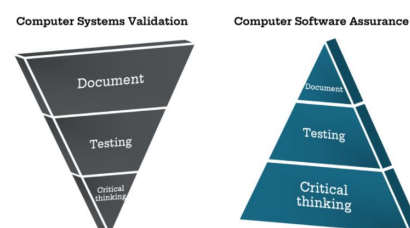
- § Draft FDA Guide: Computer Software Assurance for Manufacturing and Quality System Software
- § **Draft publikován 13.9.2022**
- § Computer System Validation (**CSV**) => Computer Software Assurance (**CSA**)
- § Nejedná se o novou regulaci, ale změnu přístupu (FDA's expectation)
- § Hlavním cílem je snížení dokumentační „zátěže“ validací pro komplexní systémy
 - § Quality management systems (QMS)
 - § Enterprise resource planning (ERP)
 - § Laboratory information management systems (LIMS)
 - § Learning management systems (LMS)
 - § Electronic document management systems (eDMS)



61

AKTUÁLNĚ

- § Důležitá změna pro realizaci Pharma 4.0
- § Větší využití/zapojení dodavatele a jeho testování
- § „Direct system software“ (kontrola výroby, vyřazování, labeling)
 - § Rozsah dokumentace a testování na základě rizik
- § „Indirect system“ software, který nemá přímý dopad na produkt/bezpečnost ale na „systém kvality“ (řízení dokumentace, řízení reklamací...)
 - § Nižší rozsah dokumentace pro zajištění shody
- § Změny v přístupu hodnocení rizik - riziko by nemělo být zaměřeno na software; důraz je kladen na proces a pacienta.



62

SEMINÁŘE SÚKL



Rychlé odkazy a informace

Podězení na nežádoucí účinek LP	Podězení na závažnou nežádoucí příhodu ZP	Hlášení závad a padělků
Hlášení v oblasti hemovigilance	Závad v jakosti / padělků	eRecept
Zdravotnické prostředky	Lékopis	Přístupy
Pověření inspektorů	Vzdělávací akce	Konzultace

Přehled seminářů z předchozích let

2024

Seminář č. 30 – Sekce registrací

TÉMA: Seminář sekce registrací – Aktualizace Nařízení 1234/2008 – přístup SÚKL k vyřizování změn registrací od 1.1.2025 Datum konání: 9. 12. 2024 od 09:30 hod do cca 11:30 hod Okruhy...

Seminář č. 29 – Oddělení správné distribuční praxe

Téma: Správná distribuční praxe | Datum konání: 27. 11. 2024 9:30 - 12:45

Seminář č. 28 – Oddělení kontroly zdravotnických prostředků

TÉMA: Povinnosti distributorů a dovozců zdravotnických prostředků – opakování semináře z 14.11.2024 Seminář bude zaměřen na povinnosti hospodářských subjektů v rámci kontrolní praxe...

63



DĚKUJI ZA POZORNOST

Ing. Miroslav Mík | E-mail: mik@blocksvp.cz | Tel: +420 602 544 293

www.blockcrs.com

64