



Základní legislativní předpisy a normy pro čisté prostory a implementace revidovaného Annexu 1

Ing. Vendula Jankovská
Pharmaceutical Process Engineer

ZENTIVA

1

Osnova:

- EN ISO 14 644
- EN ISO 17 665
- Další předpisy
- Annex 1
- Annex 1 - kapitola 4
- Annex 1 - kapitola 9

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 15 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 4: Návrh, konstrukce a uvádění do provozu
 - Část 5: Provozování (revize 2025)
 - 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 ³ 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

- EN ISO 17 665 Sterilizace výrobků pro zdravotní péči - Sterilizace vlhkým teplem
 - V minulosti existoval pro sterilizace předpis VYR-34 Procesy sterilizace teplem
 - Souhrn norem a dalším předpisů jako je Ph.Eur.
 - Neplatný od 08/2023
 - Uvádí požadavky, které zajistí takový postup sterilizace vlhkým teplem, který má odpovídající mikrobicidní účinky.
 - Za nejběžnější se považují podmínky 121°C až 134°C a tlak 2-3 bary po dobu 15-30 minut



14644-1:2015 14644-2:2015

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)

Annex 1

- EUDRALEX Volume 4
 - Nový Annex 1 vydán 22.8.2022 (25.8.2022)
 - Implementace většiny kapitol od 25.8.2023
 - Vybrané kapitoly od 25.8.2024

Revize má sloužit k lepšímu zohlednění změn v regulačním a výrobním prostředí a pochopení nových postupů a inovativních nástrojů podle ICH Q9 a ICH Q10

Zároveň má zohlednit změny v dalších kapitolách a SVP předpisech
Revidované pokyny se pokusí odstranit nejednoznačnosti a inkonzistence a zohlední technologický pokrok.

- Hlavní rozdíl mezi verzí 1 a 2
 - Verze 1: compliance
 - Verze 2: control & understanding

Annex 1

1	Rozsah	Zahrnuje další oblasti (kromě sterilních přípravků), na které lze obecné zásady doplnit vztáhnout.
2	Zásady	Obecné zásady vztahující se na výrobu sterilních přípravků.
3	Farmaceutický systém jakosti (PQS)	Zaměřuje se na specifické požadavky PQS, když se uplatňuje na sterilní přípravky.
4	Prostory	Obecné pokyny týkající se specifických požadavků na design prostorů a také pokyny ke kvalifikaci prostorů, včetně použití bariérové technologie.
5	Zařízení	Obecné pokyny k designu a provozu zařízení.
6	Média	Pokyny týkající se specifických požadavků na média, jako je voda, plyn a vakuum.
7	Pracovníci	Pokyny k požadavkům na specifická školení, znalosti a dovednosti. Zahrnuty jsou i pokyny týkající se kvalifikace pracovníků.
8	Vlastní výroba a specifické technologie	Pokyny k přístupům, které je třeba uplatnit v procesech aseptické a terminální sterilizace. Pokyny k přístupům ke sterilizaci přípravků, vybavení a složek obalů. Rovněž pokyny k různým technologiím, jako je lyofilizace a Form-Fill-Seal, kde se uplatňují specifické požadavky.
9	Monitorování prostředí a procesů	Tato kapitola se liší od pokynů uvedených v kapitole 4 v tom smyslu, že pokyny zde uvedené se vztahují na průběžné rutinní kontroly týkající se designu systémů a nastavení akčních limitů a úrovní varování a přezkoumání trendů dat. Tato kapitola dále zahrnuje pokyny k požadavkům na simulace aseptických procesů (APS).
10	Kontrola jakosti (QC)	Pokyny k některým specifickým požadavkům na kontrolu jakosti vztahujícím se na sterilní přípravky.
11	Glosář	Vysvětlení specifické terminologie.

Annex 1

- 1. Rozsah:
 - Určuje použití dokumentu - obecné pokyny, které se mají uplatňovat při designu a kontrole prostorů, zařízení, systémů a postupů s použitím zásad QRM
 - Lze aplikovat i pro jiné než sterilní výroby
 - Limity určené v dokumentu – pouze minimální
 - Quality Risk Management (QRM) se vztahuje na celý dokument, i když není v jednotlivých kapitolách citován

- 2. Zásady:
 - Minimalizovat riziko kontaminace mikroorganismy, částicemi, endotoxiny/pyrogeny
 - Klíčové oblasti, pro které platí – prostory, pracovníci, procesy, suroviny...
 - Vše v souladu s QRM – dříve na bázi dat, teď vše na bázi analýz rizik
 - CCS koncept (Contamination Control Strategy) – má být zavedena v celé výrobě

Annex 1

- 3. Farmaceutický systém jakosti (PQS)
 - Odkazuje se na kapitolu 1 pokynů k SVP
 - Důraz na QRM všech procesů - dokumentace
 - Rozšiřuje o nutnost mít vše popsáno v CCS
 - Upřesňuje odpovědnosti osob (vedení, QP)
 - Hodně vyzdvihuje řešení odchylek, CAPA a efektivitu opatření

- 4. Prostory:
 - Viz dále
 - Bariérové technologie - použití izolátoru vs. RABS
 - Dezinfekce - validace postupů, střídání dezinfekčních prostředků
 - Pro třídy A a B musí být dezinfekční prostředky sterilní

Annex 1 - kapitola 4

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)

Annex 1 - kapitola 4

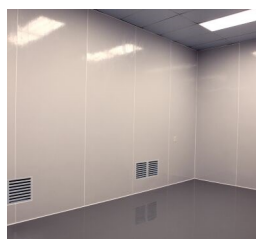
- Třída B:
 - Podobný systém monitorování jako pro třídu A, ale četnost může být snížena
 - Monitorování slouží i k podchycení změny úrovně kontaminace
- Třída C a D:
 - Monitorování má být prováděno v souladu s principy řízení rizik

Annex 1 - kapitola 4

- **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, hladké povrchy
 - 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

Annex 1 - kapitola 4

- **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



Annex 1

● 5. Zařízení

- Nutnost mít popsané všechny atributy designu zařízení včetně procesů
- Velký důraz na monitorování už v URS, identifikace kritických míst a nastavení alarmů
- Umístění rozvodů a ovládání zařízení mimo čisté prostory
- Čistící postupy - minimalizace kontaminace
- U aseptických postupů mají být sterilizovány všechny komponenty, které přicházejí do přímého i nepřímého styku s produktem
- Veškeré vybavení včetně HVAC musí podléhat údržbě a kvalifikaci
- U neplánovaných oprav má být posuzován vliv na sterilitu přípravku
- Čítače částic – požadavky na design a umístění

Annex 1

● 6. Média – vodní systémy, pára, plyny

- Vše má být zdokumentováno v CCS
- Riziková média jsou ta v kontaktu s produktem
- Požadavky na materiály a kvalifikace
- Trendování výsledků monitoringu
- Požadavky na instalaci, provozování a kvalifikace včetně dokumentace
- Vodní systémy:
 - Turbulentní proudění má být ověřované
 - Filtry – mají být testované před a po použití, vyhřívání
 - Nastavení plánu sterilizace/sanitace/dezinfekce systémů
 - WFI – minimalizace mikrobiálního růstu, nutnost kontinuálního monitoringu TOC, rychlosti proudění, vodivost
 - Požadavky na monitoring – nastavení varovných limitů, trendování, odchylky
 - Pára ke sterilizaci – požadavky na kvalitu
 - Plyny – použití filtrů 0,22µm, testování integrity, mikrobiologický monitoring
 - Vyhřívací, chladičí, hydraulické systémy – mimo prostory plnění

Annex 1

● 7. Pracovníci

- Dostatečný počet proškolených pracovníků, ale počet pracovníků v ČP by měl být omezený a zvalidovaný
- Školení na aseptické oblékání a práce pro třídy A a B
- Postupy pro vyloučení pracovníků ze sterilních prostor
- Do třídy A a B by neměli vstupovat neškolení pracovníci
- Požadavky na oblékání – žádné šperky, oblečení určené pouze pro čisté prostory – včetně ponožek!
- Pro třídy A a B sterilizované oděvy, použití roušek a brýlí, oděvy z materiálů, který neuvolňuje částice a chrání prostředí i pracovníka
- Praní a sterilizace oděvů má zabraňovat kontaminaci
- Oblékání má probíhat v personálních propustech



Annex 1

● 8. Výroba a specifické technologie

- Termálně sterilizované přípravky:
 - A:
 - Plnění přípravků, pokud jsou vystaveny neobvyklému riziku
 - C:
 - Příprava roztoků vystavených obvyklému riziku
 - Plnění přípravků
 - D:
 - Příprava roztoků a komponent pro následné plnění
- Primární obaly a komponenty mají mít validované postupy čištění, aby se zajistila kontrola kontaminace

Annex 1

- 8. Výroba a specifické technologie
 - Aseptická příprava a zpracování:
 - Všechny suroviny a komponenty musí být sterilizované
 - Veškeré zařízení v kontaktu s produktem a komponenty musí být sterilizované
 - Veškeré meziprodukty musí být sterilizované
 - Musí být seznam přípustných a kvalifikovaných zásahů
 - Musí být popsány doby procesů a holding time

Annex 1

- 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

Annex 1

- C
 - Materiálové a personální propusti do B
 - 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
 - Čištění vybavení
 - Manipulace s vyčištěnými komponentami
 - Sestavení komponent pod HEPA filtry před sterilizací
 - Sestavení SUS

Annex 1

- 8. Výroba a specifické technologie
 - Různé druhy sterilizace
 - Form-Fill-Seal systémy
 - Blow-Fill-Seal systémy
 - SUS - Single Use systems
 - Velký důraz na materiály a jejich testování
 - Kvalifikace dodavatelů, včetně sterilizace
 - Jedná se například i jednorázové hadice, jednorázové ventily, čidla..

Annex 1 - kapitola 9

- 9. Monitorování prostředí a procesů
 - Monitoring čistých prostor slouží především k potvrzení, že čisté prostory a HVAC systém zabezpečují prostředí o příslušné čistotě v souladu s uspořádáním a regulatorními 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.
 - Regulatorní předpisy určují například požadovanou třídu čistoty a parametry
- Nastavení monitoringu (výběr míst, frekvence, rozsah zkoušek..) by mělo být určeno analýzou rizik.
 - Nesmí být v rozporu s předpisy
 - Musí být zdokumentováno v CCS

Annex 1 - kapitola 9

- 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)
- Velký důraz je kladen na trendování – výsledků, odchylek

Annex 1 - kapitola 9

- 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

Annex 1 - kapitola 9

- Mikrobiologický monitoring

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

- Frekvence a limity podle zařazení do třídy čistoty



Annex 1 - kapitola 9

Třída čistoty	Ovzduší aktivně CFU /m ³	Ovzduší pasivně – spadové misky (prům. 90 mm) CFU / 4 hod ^(a)	Otiskové misky (prům. 55mm), CFU / miska ^(b)	Otisk rukavice, 5 prstů, obě ruce CFU / rukavice
A	Žádný růst ^(c)			
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

Annex 1 - kapitola 9

- 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



Annex 1 - kapitola 9

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 ^(a)	29 300	Neurčeno ^(a)

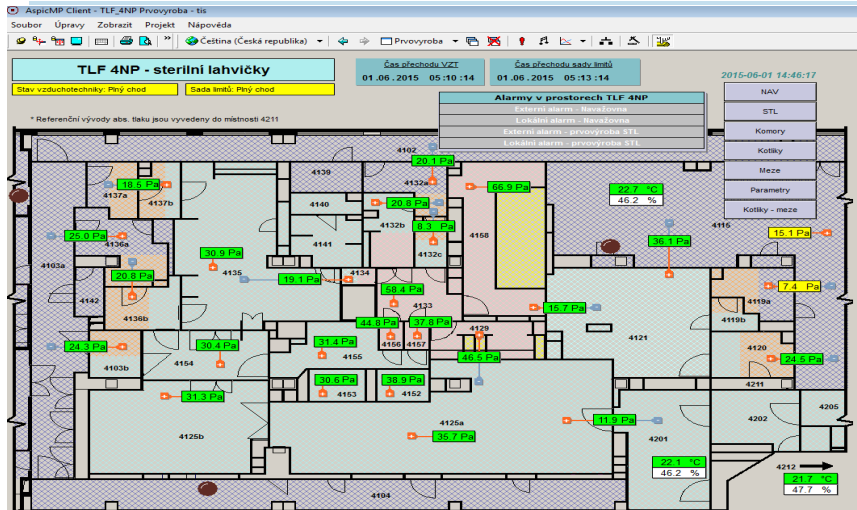
(a) Pro třídu D nejsou limity za provozu určeny, ale uživatel by si je měl stanovit na základě AR nebo na základě dat

Annex 1 - kapitola 9

- 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
 - Min. 5 Pa pro nesterilní výrobu
 - Záznamy naměřených hodnot:
 - Kontinuální monitoring: reporty
 - Diskontinuální monitoring: záznamové listy



Annex 1 - kapitola 9



Annex 1 - kapitola 9

- Teplota a relativní vlhkost
 - Monitorování se provádí zpravidla kontinuálně, ve skladech vždy kontinuálně
 - Limity vycházejí z definovaných požadavků s přihlednutím k charakteru prováděných činností respektive skladovaných materiálů
 - Teplota:
 - Vychází z hygienických předpisů v případě pracovníků (obecně 18-25°C)
 - V případě citlivých produktů řízena produktem
 - Relativní vlhkost je jako kritický parametr nastavena pouze tam, kde
 - má vliv na produkt či surovinu v otevřené formě
 - může ovlivnit plynulý chod zařízení
 - má vliv na kvalitu surovin nebo produktu v průběhu skladování (doporučení dodavatelem nebo výsledky stabilitních testů)
 - Obecně nastavena na 30-65% (hygienická norma)
- Rozsah monitoringu teplot a vlhkostí součástí CCS

Annex 1

- 9. APS (simulace aseptického procesu) - media fills
 - Má maximálně věrně imitovat rutinní aseptický proces
 - Má zohledňovat různé aseptické manipulace a zásahy
 - Určení rozsahu (počtu) simulačních testů - při validaci (3x) a při rutině (1x)
 - Při změně na zařízení/procesu – zvážení opakování validace
- 10. Kontrola jakosti (QC)
 - Všechny specifikace mají zahrnovat limity tam, kde potřeba vyplynula z CCS
 - Velký důraz na biologickou zátěž
 - Zkoušky sterility
 - V rámci propouštění přípravku mají být brány v úvahu údaje o monitorování prostředí



DĚKUJI ZA POZORNOST!

vendula.jankovska@zentiva.com