



## Contamination Control Strategy (CCS)

Ing. Vendula Jankovská  
Pharmaceutical Process Engineer

**ZENTIVA**

1

### Osnova:

---

- Proč CCS
- Co je to CCS
- Prvky zahrnuté v CCS
- Tvorba CCS
- Odpovědnosti
- Vlastní CCS
- Příklady

**ZENTIVA**

2

## Proč CCS

---

- Kontaminace - riziko pro kvalitu a dostupnost léčiv
- QRM by měl zajišťovat řízení kontaminace tak, aby byla minimalizována nebo detekována
- Chybí propojení dat a opatření - různé zdroje dat (kvalifikace, monitoringy, provozní měření vs. CAPA)
- Annex 1 - holistický přístup k částicové, mikrobiologické a pyrogenní kontaminaci
  - Všechny zdroje kontaminace posuzovány společně
  - Technická, organizační a personální opatření na sebe logicky navazují
  - Rozhodnutí jsou risk-based (QRM) a zdokumentována
  - Systém je živý

## Co je to CCS

---

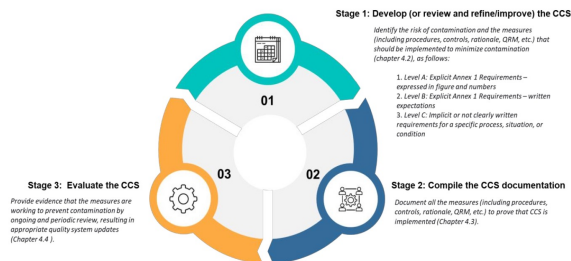
- Contamination Control Strategy - Plánovaný soubor kontrol pro mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částice, odvozený z porozumění produktům a procesům, který zajišťuje výkonnost procesu a kvalitu produktu. Kontroly mohou zahrnovat parametry a atributy týkající se léčivé látky, pomocných látek a materiálů a složek léčivého přípravku, provozních podmínek zařízení a vybavení, průběžných kontrol, specifikací hotového produktu a souvisejících metod a četnosti monitorování a kontroly
  - Jedná se o živý dokument stejně jako například SMF, měla by být průběžně aktualizována
  - Na vývoji a revizi CCS by se měl podílet tým expertů napříč celým závodem
- ECA Task Force on Contamination Control Strategy – guide vydaný ECA Foundation 12/2022

## Prvky zahrnuté v CCS

- Design závodu a procesů včetně příslušné dokumentace
- Prostory a zařízení
- Personál
- Utility
- Vstupní materiály - včetně IPC meziproduktů
- Obaly a uzávěry
- Schválení dodavatelů (klíčové složky, sterilizace, SUS, kritické služby)
- Řízení outsourcovaných aktivit včetně informací
- Procesní analýza rizik
- Validace procesů a sterilizačních procesů
- Preventivní údržba
- Čištění a dezinfekce
- Systémy monitorování
- Preventivní mechanismy - trénování, vyšetřování, určování kořenových příčin, CAPA
- Kontinuální zlepšování založené na informacích výše
- DDD

## Tvorba CCS

- 3-stupňový přístup:
  - Stufeň 1: vývoj (nebo revize/vylepšení) CCS
  - Stufeň 2: kompilace dat
  - Stufeň 3: hodnocení



## Stupeň 1: Vývoj

---

- **Vývoj musí být založen na dokonalé znalosti procesů a produktů, znalosti sterilní výroby, QRM a kontrole kontaminace**
  - Základním kamenem je QRM (vychází z ICH Q9 QRM)
  - Porozumění vlivu prvků na CCS
  - Identifikace CO by mohlo představovat riziko
  - Vývoj měření pro eliminaci nebo redukci rizik na přijatelnou úroveň nebo důkaz že rizika jsou pod kontrolou
  - Provést nebo implementovat opatření a zajistit spolehlivé provedení opatření
  - Dokumentace provedených opatření
  - Vyhodnocení efektivity měření
- **Příklady opatření (měření):**
  - Kvalifikace, validace (systémy, procesy, sterilizace, dekontaminace atd)
  - Monitoring
  - SOP
  - Definice a implementace kontrol (IPC, QC testování..)
  - Školení personálu

## Stupeň 1: Vývoj

---

- **Požadavky podle Annex 1 - kritéria**
  - Například počty částic, mikrobiologická kontaminace..
  - Gap analýza stávajících kritérií
- **Požadavky podle Annex 1 - slovní odůvodnění**
  - Většina požadavků v Annex 1 je slovních, proto je vhodné i slovní odůvodnění
  - Vychází obvykle z QRM
  - Zahnuje i alternativní přístupy
- **Nedokonale nebo vágně definované požadavky**
  - Vychází z QRM
  - Například vysvětlení proč něco děláme jinak

## Stupeň 2: Kompilace dokumentace

---

- Souhrn všech dokumentů, které se týkají atributů zmiňovaných v CCS
  - Analýzy rizik
  - VMP a validace/kvalifikace
  - Kalibrace, plány údržby
  - Monitoriny a analýzy (IPC, release testy, propouštění..)
  - SOP/politiky/pracovní postupy
  - MBR, specifikace produktů, propouštěcí specifikace
  - Specifikace vstupních materiálů
  - Obecné QA dokumenty (řešení odchylek..) a další dokumenty
  - Výsledky monitoringu včetně hodnocení trendů (CPV, PQR, historická EM data..)
  - Reklamace

## Stupeň 3: Vyhodnocení CCS

---

- Účelem není jen dokumentování všech kontrolních mechanismů, ale holistický pohled na měření a prevenci kontaminace
  - Měření jsou účinná pro prevenci kontaminace
  - Zbývající riziko kontaminace je akceptovatelné na základě definovaných regulatorních a procesních limitů a parametrů
  - CCS má být pravidelně revidována a zlepšení mají být implementována
  - Frekvence revize CCS: zvážit v případě
    - změny v procesu,
    - odchylky/výjimky, které ovlivní program,
    - nové zařízení nebo nový produkt, který by mohl vyžadovat revizi
    - Výsledky trénování a analýz ukazují na potenciální mezeru v CCS

## Odpovědnosti a výzvy

---

- **Zodpovědnosti a požadované zdroje by měly být definované napříč organizací**
  - Podle EU GMP (VYR-32) kapitoly 1 a 2 je hlavní odpovědnost na vyšším managementu
  - Zbývající riziko kontaminace je akceptovatelné na základě definovaných regulačních a procesních limitů a parametrů
  - CCS má být pravidelně revidována a zlepšení mají být implementována
  - Frekvence revize CCS: zvážit v případě
    - změny v procesu,
    - odchylky/výjimky, které ovlivní program,
    - nové zařízení nebo nový produkt, který by mohl vyžadovat revizi
    - Výsledky trénování a analýz ukazují na potenciální mezeru v CCS
- **Výzvy při holistickém přístupu**
  - Velké množství dat
  - Prediktivní a proaktivní přístupy

## CCS

---

- **Část A:**
  - Úvod – obecný popis k čemu CCS slouží a co zahrnuje
  - Definice a zkratky
- **Část B:**
  - Obsahuje jednotlivé body z obsahu – rozpracované textově, případně v podobě tabulek a diagramů (např. jednotlivé místnosti – třída čistoty, flow diagram procesu)
  - Obsahuje reference na dokumentaci k jednotlivým bodům (například specifikace, SOP, RA..)
- **Ostatní části:**
  - Souhrn a závěr – návrhy na zlepšení
  - Reference - předpisy
  - Přílohy
  - Historie dokumentu

# Příklad CCS - obsah

1. Purpose and scope of the document
2. Definitions and abbreviations
3. List of the GMP sites
4. Brief description of the plants and facilities (refer to SMF)
5. Brief description of product currently manufactured
6. CCS and site's objective
7. CCS scope
8. CCS cross-functional team
9. Roles and responsibilities
10. CCS communication and decision-making process
11. QRM scope in regard to the CCS requirements
12. Elements to consider for the CCS
  - a. Facility layout and process design
    - i. Cleanroom classification
    - ii. Cleanroom Pressure, temperature, humidity, etc.
    - iii. Maintenance program
    - iv. Control access to the defined area
  - b. Premises and Equipment
    - i. Equipment
      1. Process equipment cleaning validation
      2. Qualification (reference)
      3. Sterilisation Validation of the equipment and PPM
      4. QRM and controls
    - ii. Premises
      1. Cleanroom qualification
      2. Cleaning and disinfection of cleanroom and aseptic core
      3. Maintenance program
      4. Material transfer and disinfection
    - iii. HVAC layout
  - c. Personnel
    - i. Personnel Flow
    - ii. Personnel Training and qualification
  - d. Utilities
    - i. Water
      1. QRM and controls
      2. Preventive maintenance program
      3. Qualification (reference) and routine monitoring
    - ii. Gases
      1. QRM and controls
      2. Preventive maintenance program
      3. Qualification (reference) and routine monitoring
    - iii. Steam
      1. QRM and controls
13. CCS Evaluation
  - a. Overview of the critical controls
  - b. Contamination residual risk threshold
  - c. List of the QRM part of the CCS (See Annex C)
  - d. Routine KPI and target (see Annex B)
  - e. Periodic review of the CCS
  - f. Elements that trigger the CCS review
14. Continuous improvement and governance decision (see annex A)
15. Conclusion
16. References
17. Document history
18. Annexes
  - a. List/link of QRM related to CCS
  - b. List/link of the procedures/policies related to CCS
  - c. List/link to the rationale, strategy/position paper, etc.
  - d. Link to gap analysis
  - e. Summary of the improvement to implement
  - f. Summary of the KPI to follow in routine. Including e.g., EM data, etc.



# Příklad CCS

|   |    |
|---|----|
| Obsh  |    |
| 1. Goal of Risk Assessment (CCS) / <i>Cíl CCS</i>   | 4  |
| 2. Team and responsibilities / <i>Tým a odpovědnost</i>   | 6  |
| 3. Used abbreviations / <i>Použitá zkratky</i>  | 6  |
| 4. Methodology of risk analysis / <i>Metodika analýzy rizik</i>   | 7  |
| 5. Performance / <i>Provedení</i>   | 8  |
| 6. Documentation of the CCS / <i>Dokumentace CCS</i>  | 9  |
| 6.1. Design of plant and process / <i>Návrh, design zařízení a procesu</i>  | 9  |
| 6.2. Premises and Equipment / <i>Prostory a zařízení</i>  | 15 |
| 6.2.1. Production areas / <i>Výrobní prostory</i>   | 17 |
| 6.2.1.1. Injection production / <i>Výroba injekcí</i>   | 17 |
| 6.2.1.2. Sterile bottles production / <i>Výroba sterilních lahviček</i>   | 18 |
| 6.2.1.3. Sterile ointment production / <i>Výroba sterilních masť</i>  | 20 |
| 6.2.1.4. WFI production / <i>Výroba vody na injekce</i>   | 21 |
| 6.2.2. Production equipment / <i>Výrobní zařízení</i>   | 21 |
| 6.2.2.1. Injection – List of major equipment in regard to contamination control / <i>Injekce – seznam hlavních zařízení s ohledem na kontrolu kontaminace</i>                 | 22 |
| 6.2.2.2. Sterile ointment – List of major equipment in regard to contamination control / <i>Sterilní masť – seznam hlavních zařízení s ohledem na kontrolu kontaminace</i>    | 23 |
| 6.2.2.3. Bottles (vials) – List of major equipment in regard to contamination control / <i>Sterilní lahvičky – seznam hlavních zařízení s ohledem na kontrolu kontaminace</i> | 23 |
| 6.2.2.4. MB laboratory equipment / <i>MBK laboratorní – seznam hlavních zařízení</i>  | 24 |
| 6.3. Personnel / <i>Pracovníci</i>  | 24 |
| 6.3.1. General – Training and hygiene requirements / <i>Obecné – školení a hygienické požadavky</i>   | 24 |
| 6.3.2. Healthcare requirements / <i>Požadavky na zdravotní stav</i>   | 27 |
| 6.3.3. Gowning Requirements / <i>Požadavky na oblečení</i>  | 28 |
| 6.3.4. Clean Room Clothing / <i>Oblečení do čistých prostor</i>   | 30 |
| 6.3.5. Personnel Monitoring / <i>Monitorování personálu</i>   | 33 |
| 6.4. Utilities / <i>Utility</i>   | 34 |
| 6.4.1. General – Water system regarding to sterile production / <i>Obecné - Vodní systém s ohledem na sterilní výrobu</i>   | 34 |
| 6.4.1.1. Purified Water / <i>Čistá voda</i>   | 35 |
| 6.4.1.2. WFI / <i>Voda pro injekce</i>  | 37 |
| 6.4.1.3. Clean steam / <i>Čistá pára</i>  | 39 |
| 6.4.1.4. Water monitoring / <i>Monitorování vod</i>   | 39 |
| 6.4.2. General – Other relevant utilities, such as steam, compressed air, nitrogen, etc / <i>Obecné – Další utility, jako je pára, stlačený vzduch, dusík atd.</i>            | 41 |
| 6.4.2.1. Pure Steam / <i>Čistá pára</i>   | 42 |
| 6.4.2.2. Gases (product-contact) / <i>Plyny (ve styku s produktem)</i>  | 42 |



Číslo interní



SLPP-000546147, v.1.0 (SOP-000423506) Analýza rizik  
Číslo dokumentu: QRE-00052707

**Prostory Zentiva jsou klasifikovány jako:**  
Čistá výrobní prostory – klasifikované podle třídy čistoty, která je dle pravidel GMP. Kontaminace prostory – třídy se provádí GMP a dle čistoty. Do této kategorie spadají prostory pro balení aseptických lahviček, form, skladovací prostory, laboratorní a další pomocné prostory.  
Výrobní prostory GMP jsou budovány v souladu s pravidly CE a EU a s ohledem na aktuální technické požadavky GMP a GEP. Objekt je tvořen heterogenní konstrukcí, s hlávkami a prvními povrchy a řádky zavěšenými stropy. Všechny armatury a zařízení předmětů jsou opatřeny.  
Ve výrobních prostorech se zaměřuje použití dvou a více.  
Výstavba objektu vychází z dobrovolného projektu a standardních stavebních metod, nástrojů a technik. Prostory jsou navrženy o vysokou úroveň, aby byla zajištěna maximální ochrana proti vniknutí, pádů a jiných škvělech, zejména hlodavců, a aby byly použitelné materiály, které minimalizují mikrobiologické šíření a usnadňují čištění a dezinfekci.

**Clean rooms:**  
Clean rooms are designed, used and maintained in such a way that microbiological, chemical and mechanical contamination is prevented from entering, developing and being maintained. The rooms are designed to protect the product, i.e. the pressure cascade is directed from the product (higher cleanliness class) to the environment (lower cleanliness class) with a minimum pressure difference of 10Pa between the different cleanliness classes. Exceptions are places where substances are handled that could contaminate the environment or endanger workers, such as fume hoods, weighing isolators or sterilization chambers.  
In cleanliness class A, laminar flow chambers are located, where a speed of 0.36-0.54 m/s with uniform flow is maintained.

Qualification of clean rooms and HVAC parameters proceeds 1 year for these areas: weighing room for sterile production, microbiological laboratory - classes C and D, SSDF - classes C and D, LDF - classes C and D. Qualification of clean rooms SSDF, LDF and MB lab classes A and B - 1x 6 months.  
Qualification of clean rooms contains:  
Leakage and integrity test of installed HEPA filters  
Test on air flow – volume and number of exchanges, resp. velocity of laminar flow (0.36-0.54 m/s)  
Test of pressure differences  
Test and visualisation of airflow patterns  
Microbial contamination by air and on surfaces  
Temperature and relative humidity tests  
Recovery test  
Containment leakage test  
Classification – particle monitoring

**Čistá výrobní prostory:**  
Čistá výrobní prostory konstruovány, používány a udržovány tak, aby nedocházelo k vniknutí, vzniku a udržování kontaminace mikrobiologické, chemické i mechanické. Prostory jsou koncipovány k ochraně produktu, tj. tlaková kaskáda směřuje od produktu (vyšší třídy čistoty) do okolí (nižší třídy čistoty) s minimálními tlakovými rozdíly 10Pa mezi jednotlivými třídami čistoty. Výjimkou jsou místa, kde je manipulováno s látkami, které by mohly znečistit okolí nebo ohrozit pracovníky, například digestoře, navážovací izolatory nebo například sterilizační komory.

