

Seminář CONFORUM
Čisté prostory v přípravě a výrobě léčiv

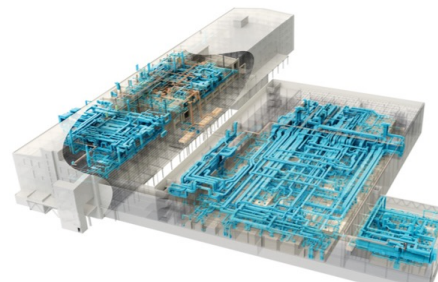
Podmínky GMP ve výrobě sterilních a
nesterilních léčivých přípravků



28.4.2026 | Praha
Ing. Miroslav Mík

Program

- Kontaminace, vlivy, rizika
- Opatření proti kontaminaci
- Člověk a kontaminace
- Křížové kontaminace



1. Kontaminace, vlivy, rizika



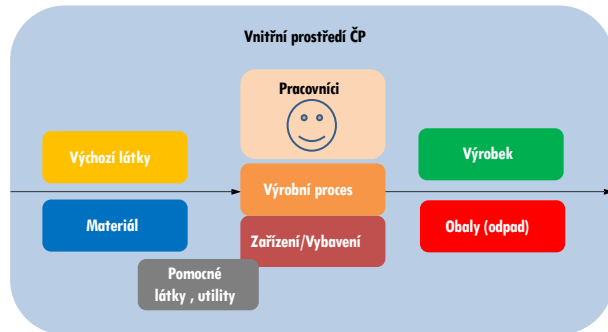
Kontaminace

- 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)

Vlivy na kvalitu produktu

- Vnější – průnik částic do prostředí
 - Infiltrace, průnik netěsnostmi
 - Kontaminace v přiváděném vzduchu
 - Kontaminace vnášená materiálem

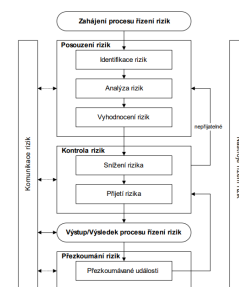
- Vnitřní - generování částic v prostoru
 - Výrobní technologie (strojů)
 - Výrobní proces
 - Obaly, materiály
 - Utility/média (PW, WFI, TVZ, N₂..)
 - Člověk



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, Regulační 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



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



Čisté prostory - definice

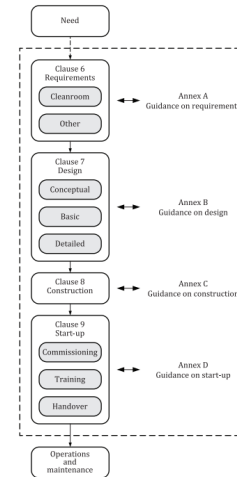
Čistý prostor je prostor, v němž je řízena koncentrace polétavých částic a který je konstruován a využíván tak, aby se minimalizovalo vnikání částic dovnitř a generování a zadržování částic uvnitř prostoru, a v němž jsou podle potřeby řízeny i jiné významné parametry, například teplota, vlhkost a tlak.

(definice podle normy ČSN EN ISO 14644-1)



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)

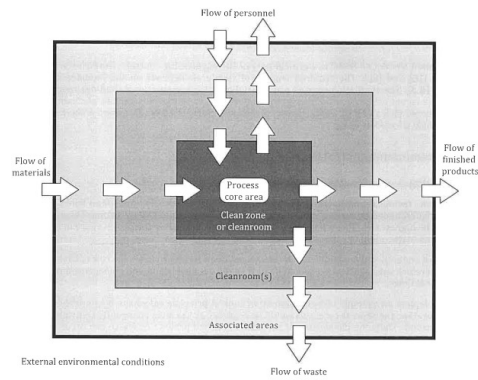
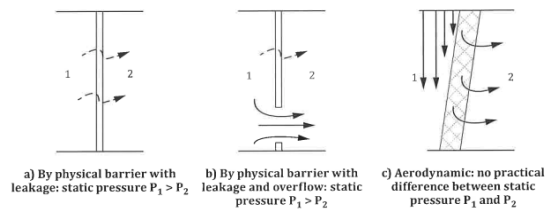


Figure B.1 — Example of a box-in-box contamination control concept

PRINCIP ČISTÝCH PROSTOR

- Principy oddělení
 - Fyzická bariéra
 - Řízením směrů proudění
 - Aerodynamickým oddělením

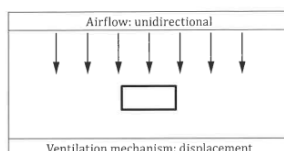


- V praxi jde zpravidla kombinací více principů

PROUDĚNÍ VZDUCHU V PROSTORU

- Koncepte proudění vzduchu

Usměrněné proudění



Neusměrněné proudění

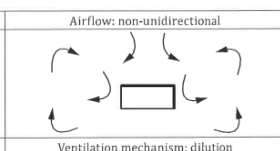
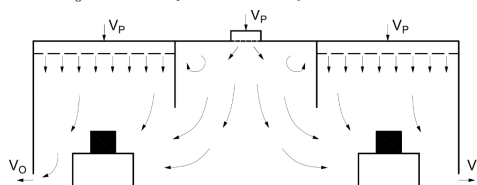


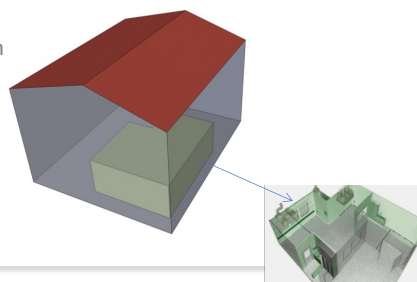
Figure B.3 — Examples of airflow concepts



Kombinace obou typů proudění

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

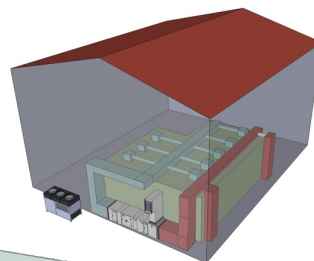


ČISTÉ PROSTORY – ZÁSADY KONSTRUKČNÍHO USPOŘÁDÁNÍ

BLOCK
Clean Room Solutions

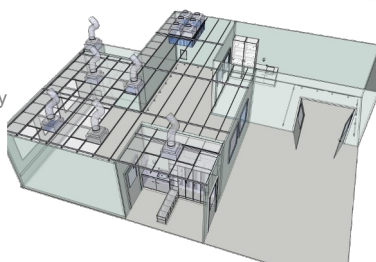
Izolace od vnějšího prostředí:

- 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
 - ...



ČISTÉ PROSTORY – PROVEDENÍ VÝROBNÍCH PROSTOR

BLOCK
Clean Room Solutions

Hlavní zásady pro konstrukci povrchů / použité materiály

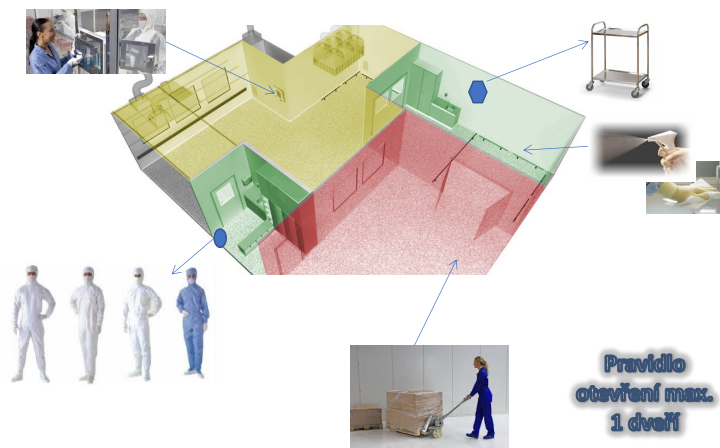
- Povrchy musí být hladké
- Prosté prasklin a otevřených spojů (důkladné vytmelení všech spojů)
- Bez obtížně čistitelných zákoutí
- Nesmí uvolňovat částice
- Musí být snadno čistitelné
- Musí umožnit desinfekci (chemická odolnost povrchu)
- Mohou být požadovány i antistatické vlastnosti

- Tato pravidla lze aplikovat i na materiály vstupující do čp (obaly, transportní vozíky, pracovní pomůcky...)



ČISTÉ PROSTORY – ZÁSADY KONSTRUKČNÍHO USPOŘÁDÁNÍ

BLOCK
Clean Room Solutions



ČISTÉ PROSTORY - PROPUSTI

BLOCK
Clean Room Solutions

Provedení personální propusti



- Účinně promývány filtrovaným vzduchem
- Signalizace, blokace dveří

Provedení materiálové propusti



ČISTÉ PROSTORY - PROPUSTI

BLOCK
Clean Room Solutions

Provedení personální propusti se vzduchovou sprchou



ČISTÉ PROSTORY – TLAKOVÁ KASKÁDA

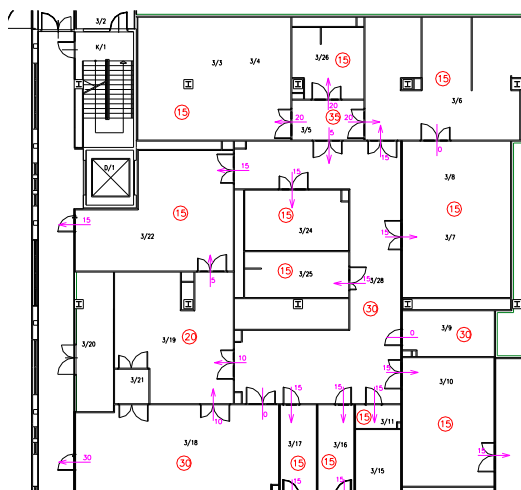
BLOCK
Clean Room Solutions

- 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)
 - $\Delta p = \text{min } 10 \text{ Pa}$. (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

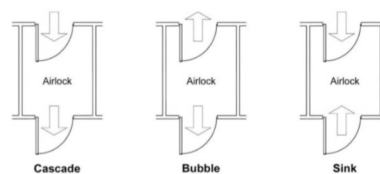


ČISTÉ PROSTORY – TLAKOVÁ KASKÁDA

BLOCK
Clean Room Solutions



■ Systém „Airlocků“

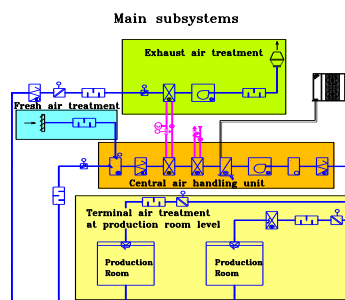


ČISTÉ PROSTORY – VZT SYSTÉMY

BLOCK
Clean Room Solutions

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

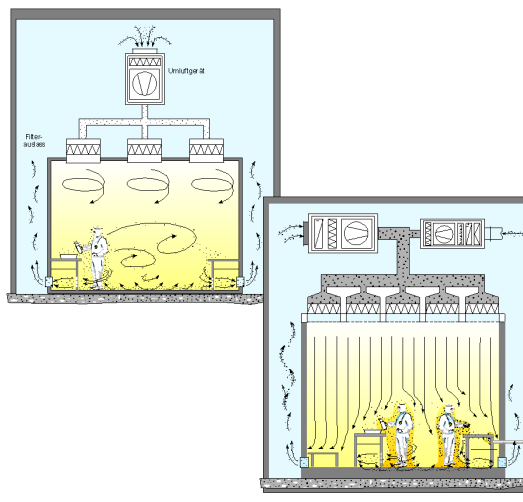
- filtruje přiváděný, případně i odváděný vzduch
- přivádí čerstvý vzduch a odvádí znehodnocený vzduch
- prouděním vzduchu chrání kritická místa
- odstraňuje nežádoucí kontaminaci z čistého prostoru
 - soustředěné přívody vzduchu
 - lokální odtahy
- udržuje teplotu a vlhkost vzduchu v požadovaných mezích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



ČISTÉ PROSTORY – DISTRIBUCE VZDUCHU

BLOCK
Clean Room Solutions

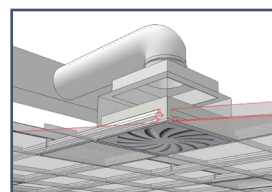
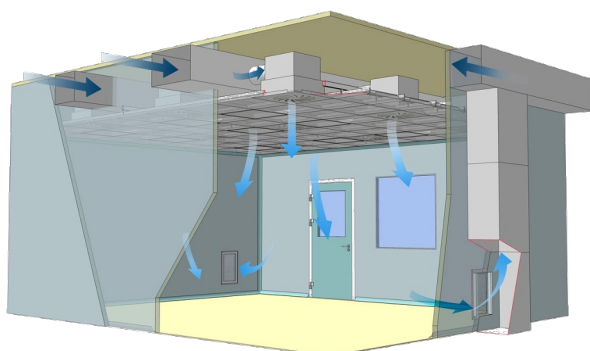
- Proudění vzduchu v čistých prostorech a zónách má být graficky znázorněno, aby se prokázalo, že nikde nedochází ke vstupu vzduchu z prostorů nižší třídy do prostorů vyšší třídy a že vzduch neproudí z méně čistých prostorů (jako např. podlaha) nebo přes operátory či zařízení, jež by mohli být zdrojem kontaminace, do prostorů vyšší třídy. Tam, kde se vyžaduje jednosměrné proudění vzduchu, mají být provedeny studie vizualizace, aby se stanovil soulad s požadavky (viz odstavce 4.4 a 4.19). (VYR 32 doplněk 1)
- Vzduch může být do čistých prostorů 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...)



ČISTÉ PROSTORY – DISTRIBUCE VZDUCHU

BLOCK
Clean Room Solutions

- Umístění distribučních a odtahových elementů



TECHNOLOGICKÉ VYBAVENÍ

BLOCK
Clean Room Solutions

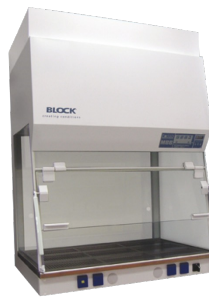
- Prvky zajišťující zvýšenou lokální ochranu kritických míst (jednosměrné proudění)



Pojíždná cirkulační jednotka



Pevná cirkulační jednotka



MBB II – „Biohazard“

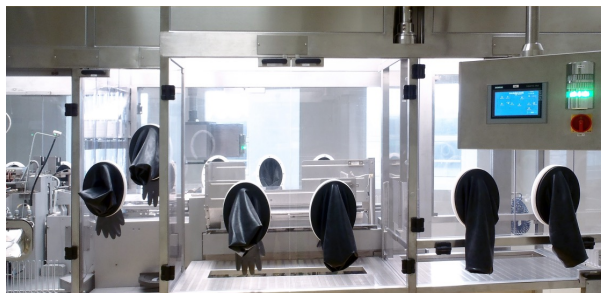


Navažovací laminární box

ČISTÉ PROSTORY – RESTRICTED ACCESS BARRIER SYSTEM (RABS)

BLOCK
Clean Room Solutions

- 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

BLOCK
Clean Room Solutions

- „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)



TECHNOLOGICKÉ VYBAVENÍ ČISTÝCH PROSTOR

BLOCK
Clean Room Solutions

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



TECHNOLOGICKÉ VYBAVENÍ ČISTÝCH PROSTOR

BLOCK
Clean Room Solutions

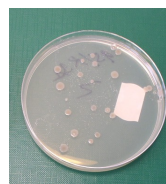
- Čistitelnost zařízení
 - Odolnost povrchů proti použitým čisticím a desinfekčním přípravkům
 - Eliminace nečistitelných/obtížně čistitelných míst
 - Zakrytování zařízení
 - Průchodky
 - Bez ostrých hran a výstupků
- vybavení WIP/CIP
- Důraz na materiály (styk s produktem)
 - nerezové materiály, vhodnost pro použití v potravinářství (FDA certifikát), odolnost, kvalita povrchu...



MONITORING

BLOCK
Clean Room Solutions

- 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**
- Součástí strategie kontroly kontaminace (CCS)



MÉDIA

BLOCK
Clean Room Solutions

- Plyny
 - 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...)



3. Člověk a kontaminace

BLOCK
Clean Room Solutions



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 'f'



Figure 20.1 Particles emitted during a sneeze



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

ODĚVY DO ČP

BLOCK
Clean Room Solutions

- 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

BLOCK
Clean Room Solutions

- 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



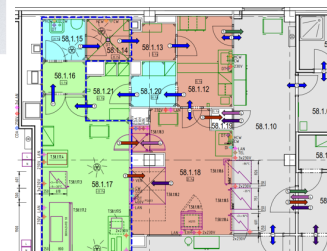
4. Křížová kontaminace



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



OPATŘENÍ PŘEDCHÁZEJÍCÍ KŘÍŽOVÉ KONTAMINACI

BLOCK
Clean Room Solutions

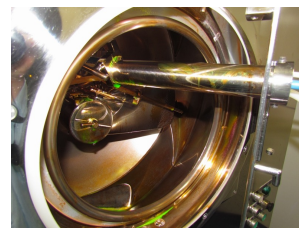
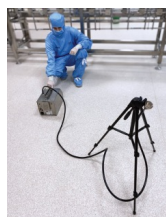
- VZT systémy
 - 100% čerstvý vzduch
 - Zvýšená ochrana kritických míst
 - Lokální odtahy
- Zařízení, povrchy
 - Čistitelnost,
 - CIP, SIP systémy
 - Účinná sanitace a sterilizace



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



ZÁVĚR



- **Důležité je porozumění:**
 - Procesu a produktu
 - Souvislostem
 - Požadavkům
- **Přístup by měl odpovídat rizikům**
- **Opatření proti kontaminaci je třeba aplikovat již ve fázi projektu a designu procesů (QbD) a provádět jeho posouzení (Design Review, DQ...) => Týmová práce**
- **Zajištění „provozní“ kvality - důraz na dodržení pravidel, předpisů a postupů (chování personálu, údržba, servis, kalibrace...)**
- **Verifikace, kvalifikace a validace**
- **Monitoring**



DĚKUJI ZA POZORNOST

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

www.blockcrs.com