



Požadavky na čisté prostory při výrobě léčivých přípravků

Ing. Vendula Jankovská
Pharmaceutical Process Engineer

ZENTIVA

| 1

Osnova:

- Co je to čistý prostor?
- Rozdělení ČP
- Parametry ČP
- Validace čistých prostor
- Sanitace čistých prostor
- Související předpisy
- Požadavky SÚKL na čisté prostory

ZENTIVA

| 2

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 přítomní žádní pracovníci
 - **Za provozu:** stav, kdy výrobní zařízení jsou v běžném provozu s předepsaným počtem pracovníků



ZeNTIVA

3

Rozdělení čistých prostor

- **A**
 - Nejvyšší třída čistoty
 - Obvykle bez pracovníků
 - Aseptické práce
- **B**
 - Obvykle s pracovníky
 - Pozadí práce třídy čistoty A (kromě izolátoru)
 - Vstup do třídy A pro materiály

ZeNTIVA

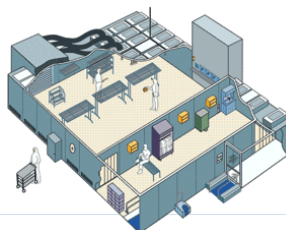
4

Rozdělení čistých prostor

- **C**
 - Pozadí sterilní filtrace
 - Vzorkování pro sterilní výrobu
 - Navažování pro sterilní výrobu
 - Pozadí izolátorové technologie – „open isolator“
- **D**
 - Pozadí izolátorové technologie – „closed isolator“
 - 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

- **Uspořádání čistých prostor**
 - Uspořádání 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
 - Ověření v rámci IQ a OQ
- **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**
 - Díky vhodně nastavenému monitoringu je možné předcházet problémům dřív než nastanou
 - K určení výkyvů a nebezpečných trendů slouží vhodné nastavení varovných limitů
 - 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
 - Ovzduší aktivně
 - Ovzduší 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 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

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 ≥ 0.5 µm/m³		Maximální limity pro částice ≥ 5 µm/m³	
	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

Parametry čistých prostor

● Tlaková kaskáda / tlak vzduchu

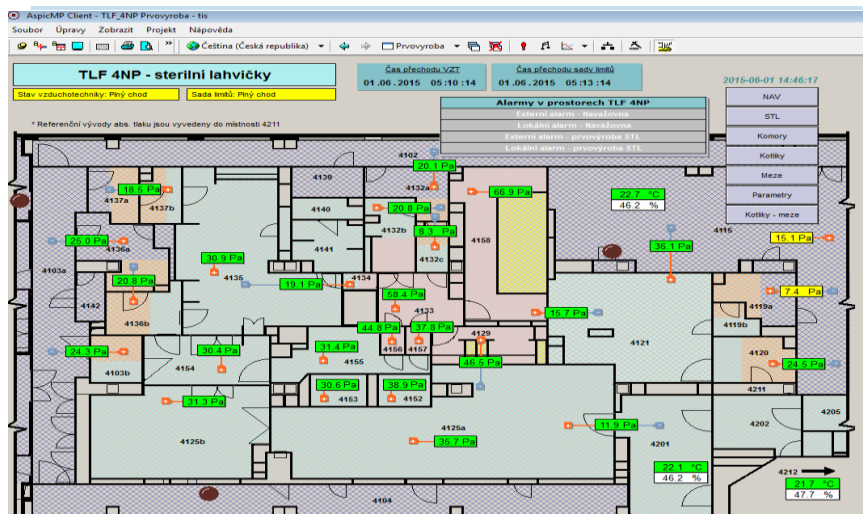
- Tlakové rozdíly mezi prostory zajišťují prevenci proti nežádoucí křížové kontaminaci a vnější kontaminaci
- Nastavení tlakových kaskád vychází z projektové dokumentace prostor, případně z OQ čistých prostor
- Doporučená hodnota tlakového rozdílu mezi odlišnými třídami čistoty nebo mezi místnostmi s rozdílnými operacemi:
 - min. 10 Pa pro sterilní výrobu
 - Doporučeno min. 5 Pa pro nesterilní výrobu
- Záznamy naměřených hodnot:
 - Kontinuální monitoring: reporty
 - Diskontinuální monitoring: záznamové listy



ZENTIVA

13

Parametry čistých prostor



ZENTIVA

14

Parametry čistých prostor

- **Teplota a relativní vlhkost**

- Monitorování se provádí zpravidla kontinuálně, ve skladech vždy kontinuálně
- Limity vycházejí z definovaných požadavků s přihlédnutím 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**

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 ≥ 0.5 μm/m ³		Maximální limity pro částice ≥ 5 μm/m ³	
	Za klidu	Za provozu	Za klidu	Za provozu
A	3 520	3 520	nespecifikováno ^(a)	nespecifikováno ^(a)
B	3 520	352 000	nespecifikováno ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	neurčeno ^(b)	29 300	neurčeno ^(b)

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

(b) 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 - pro kvalifikaci

Třída čistoty	Ovzduší aktivně CFU/m ³	Ovzduší pasivně – spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod ^(a)	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.**
- **Nesterilní prostory:**
 - Interval kvalifikace by měl vycházet z analýzy rizik
 - Rozsah je možné upravit podle potřeb

Sanitace čistých prostor

- **Sanitace čistých prostor je proces, který zahrnuje úklid, čištění, dezinfekci a další opatření, aby se udržela požadovaná úroveň čistoty a minimalizovala rizika kontaminace.**
 - Rozsah je obvykle popsán v SOP nebo jiné předpisové dokumentaci
 - Úroveň sanitace mimo jiné určuje třída čistoty
 - Zpravidla je rozdělený na různé periody – denní, týdenní, měsíční, případně mimořádný, po odstávce atd.
 - Pro každou periodu je určený rozsah činností včetně použitých pomůcek
 - Sanitační předpis určuje i používané prostředky – hadry, mopy
 - Jsou určeny i druhy dezinfekce včetně jejich střídání – důležité pro to, aby nedošlo k resistenci mikroorganismů!
 - Každá dezinfekce musí mít určeno přesné ředění a také datum expirace



Související předpisy

- EN ISO 14 644 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí
 - Určuje klasifikaci čistých prostor podle počtu částic
 - Ve farmacii se používají třídy ISO 5 - ISO 8
 - Původně nesloužila pro účely farmaceutického průmyslu, ale pro výrobu počítačových komponent
 - Norma má celkem 17 částí



Označení třídy 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

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)

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



DĚKUJI ZA POZORNOST!

vendula.jankovska@zentiva.com

ZENTIVA

| 27