



## Legislativní předpisy a normy pro čisté prostory při přípravě a výrobě léčivých přípravků

**Ing. Vendula Jankovská**  
Pharmaceutical Process Engineer

**ZeNTIVA**

| 1

### Osnova:

---

- Typy a tvorba norem
- Související předpisy
- Co je to čistý prostor?
- Rozdělení ČP
- Parametry ČP
- Validace čistých prostor
- Požadavky SÚKL na čisté prostory
- Nejčastější nálezy SÚKL a dalších auditů

**ZeNTIVA**

| 2

## Související předpisy

- **Typy a tvorba norem:**

- **ISO = International Organisation of Standardisation**
  - Mezinárodní organizace pro normalizaci
  - Je to nezávislá nevládní organizace pro tvorbu norem
  - Založena v roce 1947, sídlí v Ženevě
  - Cílem je vytvářet mezinárodní standardy, které zajišťují kvalitu služeb a zboží v celosvětovém měřítku
  - Používají se v různých oborech, obecné normy pro kvalitu například 9001, technické normy jako 14 644 pro čisté prostory
- **EN = European Committee for Standardization**
  - Evropská komise pro normalizaci
  - Evropský výbor pro normalizaci (CEN) byl založen v roce 1961 a sídlí v Bruselu
- **ČSN = České technické normy**
  - Vytvářeny a vydávány Českou agenturou pro standardizaci (ČAS)
  - ČAS založena Úřadem pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví (ÚNMZ) v roce 2018

**ZeNTIVA**

| 3

## Související předpisy

- **Tvorba a typy norem:**

- **Všechny výše jmenované typy norem mají stejný proces tvorby a schvalování**
  - Návrh na vytvoření normy: Podání návrhu na novou normu
  - Přijetí návrhu: Schválení návrhu k dalšímu zpracování
  - Příprava návrhu normy: Vypracování detailního návrhu
  - Veřejné připomínkování: Návrh je zveřejněn pro připomínky odborné veřejnosti
  - Hlasování o konečném návrhu: Členské státy hlasují o konečném návrhu
  - Vydání normy: Schválená norma je publikována
- **Odborníci z členských zemí, kteří reprezentují národní normalizační organizace, se podílejí na tvorbě norem v technických komisích. V České republice je to Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví (ÚNMZ) a Česká agentura pro standardizaci (ČAS)**

**ZeNTIVA**

| 4

## Související předpisy

- Typy a tvorba norem :
  - **Přijetí a implementace norem v České republice:**
    - Přijetí normy – po schválení normy na mezinárodní nebo evropské normy je norma přijata v ČR buď ČAS nebo ÚNMZ
    - Přizpůsobení národní legislativě – norma musí odpovídat českým zákonům a předpisům, může vyžadovat úpravy nebo doplnění právních předpisů
    - Veřejné konzultace – zajistí, že norma bude co nejlépe odpovídat místním požadavkům
    - Schválení a publikace – po veřejném připomínkování je schválena a publikována ve Věstníku ÚNMZ a je dostupná na ČAS
    - Implementace a kontrola – norma je implementována, probíhá informování dotčených subjektů a školení a poté je kontrolováno plnění normy státními orgány apod.

## 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 používána pro počítačové komponenty, nanotechnologie, biotechnologie
    - Ve farmacii se používají třídy ISO 5 - ISO 8
  - **Norma má celkem 17 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 5: Provozování
    - Některé části byly zrušené, ale celkem 17



# Související předpisy

- EN ISO 14 644 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí

| Označení tříd čistoty | Maximální počet částic v 1 m <sup>3</sup> 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)

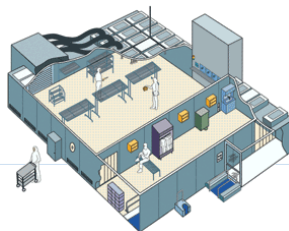


## Související předpisy

- 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 Doplňěk 1
- SÚKL VYR-32 Doplňěk 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 Doplňěk 15 Kvalifikace a validace
- EudraLex Volume 4 – Annex 1 (nová verze vydána 25.8.2022)
- (SÚKL VYR-36 Čisté prostory – od 08/2022 zrušeno)

## 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



## Rozdělení čistých prostor

---

- **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

## Rozdělení čistých prostor

---

- **C**
  - Materiálové a personální propusti do B
  - Pozadí sterilní filtrace
  - 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
  - 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

- Monitoring čistých prostor slouží především k potvrzení, že čisté prostory a HVAC systém zabezpečují prostředí o příslušné čistotě v souladu s uspořádáním a regulačními předpisy
  - 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
- 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
  - K určení výkyvů a nebezpečných trendů slouží vhodné nastavení varovných limitů
  - Díky vhodně nastavenému monitoringu je možné předcházet problémům dříve než nastanou
  - 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 pracovník – hrud', zápěstí..
- Frekvence a limity podle zařazení do třídy čistoty



# Parametry čistých prostor

| Třída čistoty | Ovzduší aktivně CFU /m³   | Ovzduší pasivně – spadové misky (prům. 90 mm) CFU /4 hod <sup>(a)</sup> | Otiskové misky (prům. 55mm), CFU / miska <sup>(b)</sup> | Otisk rukavice, 5 prstů, obě ruce CFU / rukavice |
|---------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| A             | Žádný růst <sup>(c)</sup> |                                                                         |                                                         |                                                  |
| 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<br>≥ 0.5 µm/m³ |                         | Maximální limity pro částice<br>≥ 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 <sup>(a)</sup> | 29 300                                    | Neurčeno <sup>(a)</sup> |

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

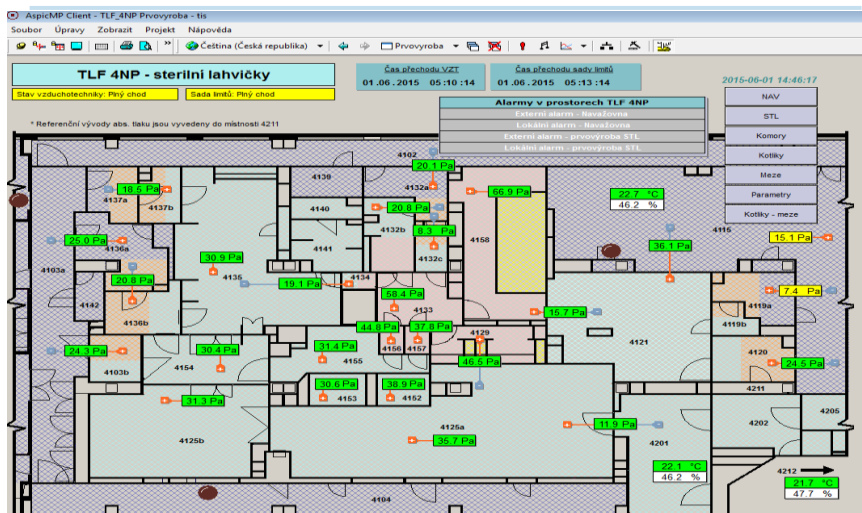


# Parametry čistých prostor

- 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
    - min. 5 Pa pro nesterilní výrobu – jen doporučení
  - Záznamy naměřených hodnot:
    - Kontinuální monitoring: reporty
    - Diskontinuální monitoring: záznamové listy



## Parametry čistých prostor



ZENTIVA

21

## 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

ZENTIVA

22

# 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 $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                         | 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                   | nespecifikováno <sup>(a)</sup>                               | nespecifikováno <sup>(a)</sup> |
| B             | 3 520                                                          | 352 000                 | nespecifikováno <sup>(a)</sup>                               | 2 930                          |
| C             | 352 000                                                        | 3 520 000               | 2 930                                                        | 29 300                         |
| D             | 3 520 000                                                      | neurčeno <sup>(b)</sup> | 29 300                                                       | neurčeno <sup>(b)</sup>        |

(a) Může být specifikováno v CCS např. na základě historických dat  
(b) Pro třídu D nejsou limity za provozu určené, ale uživatel by si je měl stanovit na základě AR nebo na základě dat

# Parametry čistých prostor - pro kvalifikaci

| Třída čistoty | Ovzduší aktivně CFU/m³ | Ovzduší pasivně – spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod <sup>(a)</sup> | 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 zváženo 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.**



## 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**

29

## 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**

30

## Nálezy SÚKL a dalších auditů

- „Systémové“ nálezy:

- Nesprávné zařazení místností do třídy čistoty
- Nesprávná frekvence validací/revalidací
- Nedostatečný rozsah validací/revalidací

- „Fyzické“ nálezy:

- Přítomnost problematických atributů – např. výlevky, nesprávně instalované odpady
- Značení místností a tříd čistoty
- Správná funkčnost majáků

- „Dokumentační“ nálezy:

- Chybějící podpisy
- Nesouhlasí odkazy na normy
- Nejsou řešená doporučení/odchyly ze zpráv

**ZENTIVA**

31



DĚKUJI ZA POZORNOST!

[vendula.jankovska@zentiva.com](mailto:vendula.jankovska@zentiva.com)

**ZENTIVA**

| 32