Seminář pro výrobce veterinárních léčivých přípravků

Sterilní přípravky a aseptická výroba

21.4. – 22.4.2026

Mgr. Hana Jiřikovská

ÚSKVBL

Oblast pokynů pro SVP (do 16.7.2026)

- **Pokyny pro správnou výrobní praxi, Část I – SVP pro léčivé přípravky (**The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, **Volume 4**, **EU GMP**, Part I, Basic Requirements for Medicinal Products, **Annex 1** Manufacture of Sterile Medicinal Products)
- **Uvedeno v platnost:**

- 25. srpna 2023: jeden rok od data zveřejnění ve svazku 4 Eudralex
- 25. srpna 2024: dva roky od data zveřejnění ve svazku 4 Eudralex pro bod 8.123 (okolí lyofilizátorů)

Právní rámec (od 16.7.2026)

- Prováděcí nařízení komise (EU) 2025/2091 ze dne 17. října 2025, kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6
- Příloha 1 – Sterilní přípravky a aseptická výroba
- Bude uvedeno v platnost od 16.7.2026

Oddíl II - Obecné zásady

- **Výroba sterilních přípravků podléhá zvláštním požadavkům, aby se minimalizovalo riziko kontaminace mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny. Je nutné zvážit následující aspekty:**
- **Prostory, zařízení a procesy** mají být patřičně navrženy, kvalifikovány a/nebo validovány a průběžně ověřovány, je nutno zvážit použití vhodných technologií pro zvýšení ochrany přípravku před vnějšími zdroji kontaminace
- **Pracovníci** mají mít odpovídající kvalifikaci a praxi, školení a chování, se zvláštním zaměřením na zásady ochrany sterilního přípravku během procesů výroby, balení a distribuce
- **Procesy a systémy monitorování** při výrobě sterilních přípravků mají být navrženy, uvedeny do provozu, kvalifikovány, monitorovány a **pravidelně přezkoumávány**
- **Suroviny a obalové materiály** mají být odpovídajícím způsobem kontrolovány a zkoušeny (s požadavkem na nízkou biologickou zátěž)
- **Procesy** související s konečným zpracováním a uchováním sterilních přípravků nesmí ohrozit sterilitu (neporušenost obalů, podmínky uchování)

Obecné zásady

- **Veškeré neshody** musí být náležitě prošetřeny ještě před propuštěním šarže.
- **Procesy, zařízení, prostory a výrobní činnosti** mají být řízeny v souladu se **zásadami řízení rizik pro jakost –** identifikace, vyhodnocení a kontrola potenciálních rizik, samotné monitorování nebo zkoušení není pro zajištění sterility dostačující.
- **Je nutné zavést Strategii kontroly kontaminace (Contamination Control Strategy, CCS) -** jedná se o určité preventivní postupy, zajišťující zabránění mikrobiální (pyrogeny/endotoxiny) a částicové kontaminaci.
- Strategie CCS zahrnuje obvykle řadu vzájemně souvisejících opatření, která se posuzují, kontrolují a monitorují samostatně, celková efektivita se posuzuje společně.
- CCS má být zavedena v celé výrobě, CCS se průběžně přehodnocuje a aktualizuje.

Prvky, které je nutno zvážit v rámci CCS

- Design výrobního závodu a procesů
- Prostory a zařízení
- Pracovníci
- Média
- Kontrola surovin, včetně průběžných výrobních kontrol
- Obaly a uzávěry přípravků
- Schválení dodavatelů klíčových komponent a poskytovatelů kritických služeb
- Řízení externě zajišťovaných činností

Prvky, které je nutno zvážit v rámci CCS

- Validace procesů včetně validace procesů sterilizace
- Preventivní údržba zařízení prostorů a médií s cílem minimalizovat riziko kontaminace
- Čištění a dezinfekce
- Systémy monitorování
- Mechanismy prevence – analýza trendů, podrobné šetření, stanovení základní příčiny, CAPA,
- Neustálé zlepšování vycházející z výše uvedených prvků

- **Změny v zavedených systémech** je nutno posuzovat z hlediska dopadu na CCS **před a po implementaci**.
- Výrobce musí přijmout veškeré kroky k zajištění sterility vyráběných přípravků, nelze spoléhat na žádný terminální proces nebo zkoušku konečného přípravku.

Oddíl III - Prostory

- **Nové pokyny používají pojem místnosti/zóny místo prostory**

- **Čistá místnost/zóna** je prostor, v němž je **řízena koncentrace částic** ve vznosu a který je konstruován a využíván takovým způsobem, aby bylo minimalizováno zanesení, generování a zadržování částic uvnitř prostor a v němž jsou **regulovány ostatní parametry, např . teplota, vlhkost a tlak**
- **Stav za klidu** je stav, kdy jsou čisté místnosti funkční, s nainstalovaným zařízením, ale bez přítomnosti materiálů nebo personálu.
- **Stav za provozu** je stav, kdy jsou čisté místnosti funkční, včetně zařízení, se specifikovaným množstvím materiálů a personálu, který pracuje dle předpisů.

Čisté prostory

- **Pro účely výroby sterilních přípravků se rozlišují čtyři třídy čistých místností/zón:**

Třída A: kritická zóna pro vysoce rizikové operace

a) linka aseptického zpracování,
b) plnicí zóna,
c) zásobník pro zátky,
d) otevřené primární balení nebo místo pro provádění aseptického propojení s ochranou prvního vzduchu

Zachování jednosměrného proudění vzduchu má být prokázáno a kvalifikováno v celém prostoru třídy A.

Přímé zásahy (např. bez ochrany bariérovou technologií a technologií rukavicových portů) do prostoru třídy A operátory **mají být minimalizovány** designem prostorů, zařízení, procesů a postupů.

Čisté prostory

Třída B: Jedná se o čistou zónu tvořící pozadí zóny třídy A - zóna pro aseptickou přípravu a plnění. (pokud se nejedná o izolátor)

Třída C a D: jedná se o čisté zóny používané pro provádění méně kritických fází výroby asepticky plněných sterilních přípravků a nebo jako pozadí pro izolátory.

Lze je rovněž použít pro přípravu/plnění terminálně sterilizovaných přípravků.

Čisté prostory

Obecné požadavky na čisté místnosti (body III.1.6. – III.1.16)

- Přilehlé místnosti odlišných tříd čistoty mají mít nově **minimální rozdíl v tlaku 10 Pa** oproti původnímu (10-15 Pa). Nicméně se jedná o doporučenou hodnotu.
- Mezi čisté místnosti a nebo mezi izolátory a jejich pozadí musí být umístěny indikátory rozdílů tlaku vzduchu.
- Tlakové rozdíly a jejich kritičnost musí být zváženy v rámci CCS.
- Kritické tlakové rozdíly pak musí být nepřetržitě monitorovány a zaznamenávány.
- Je nutné nastavit systém varování při překročení požadovaných hodnot.
- Pokud jsou v nastavení alarmu definovány prodlevy (než je aktivován) mají být vysvětleny v rámci CCS strategie.

Čisté prostory

- Pokud se vyžaduje jednosměrné proudění vzduchu , musí být provedeny **studie vizualizace.** Studie vizualizace je nutno provádět jak za klidu, tak za provozu. Výsledek studií musí být zdokumentován a náležitě zohledněn při vytváření programu monitoringu prostředí daných výrobních prostor.
- Nový požadavek na výrobní prostory je umožnit **pozorování výrobních operací z prostorů mimo zóny A a B** je nutno realizovat v rámci nových projektů nebo v rámci rekonstrukce původních prostor.

Přenášení zařízení a materiálů a pohyb pracovníků

- Přenášení zařízení a materiálů je samostatná část v novém dokumentu, vzhledem k tomu, že je jedním z největších potenciálních zdrojů kontaminace a je nutno zavést v této oblasti patřičné kontroly.
- **Přenášení** materiálů a komponent do zón A a B musí probíhat **jednosměrným procesem.**
- **Doporučuje se použití prokládacích sterilizátorů (**depyrogenizačních tunelů a dvoudveřových autoklávů).
- Pokud sterilizace při přemisťování položek není možná, má být validován a zaveden postup, kterým bude dosaženo stejného cíle.
- **Vynášení položek** z A,B musí probíhat rovněž **jednosměrným procesem**. Pokud toto není možné, je nutno nastavit časové oddělení procesů vstupu a výstupu materiálu a nastavit patřičné kontroly.

Přenášení zařízení a materiálů a pohyb pracovníků

- **Pokud není možno** u starších prostor zajistit **jednosměrně vnášení a vynášení položek** z prostor A, B, je nutno:
- Nastavit časové oddělení vstupu a výstupu materiálu
- Provést důkladnou analýzu rizika, ze které vyplynou patřičná opatření
- Proces zapracovat do CCS

Přenášení zařízení a materiálů a pohyb pracovníků

Propusti hlavní zásady (PP, MP)

- Propusti musí být navrženy a používány tak, aby zajišťovaly fyzické oddělení a minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace různých prostor a musí být využívány k pohybu materiálu a pracovníků mezi jednotlivými třídami.

Personální propusti:

Zařízení pro umývání rukou mají být používána **pouze v prvním stupni propusti** a neměla by se nacházet v propustech ústících přímo do prostoru třídy B.

Materiálové propusti:

Musí být navrženy tak, aby chránily prostředí vyšší třídy čistoty např. pomocí účinného promývání aktivním přívodem filtrovaného vzduchu.

- V propustech vedoucích do prostorů **třídy A a třídy B** má být použit systém **vzájemné blokace dveří.**
- U propustí třídy **C a D** má být instalováno varovné zařízení **světelné a/nebo zvukové.**

Přenášení zařízení a materiálů a pohyb pracovníků

Materiálové propusti:

- Přes propust nebo prokládací boxy lze do prostorů třídy A nebo B přenášet pouze materiály a zařízení, které byly **zařazeny na seznam** a posouzeny během **validace procesu přenášení .**
- Zařízení a materiály (určené k použití v prostoru třídy A) **mají být chráněny** během transportu přes prostory třídy B.
- **Lze řešit použitím mobilních laminárních boxů s třídou čistoty A nebo instalovat vyústění MP přímo do prostor A.**
- **Postupy je nutno zapracovat do CCS, provést analýzu rizik a nastavit vhodné postupy dezinfekce a monitoringu.**

Bariérové technologie

- **Izolátory**
- **RABS (**restricted-access-barrier-systém)

- **Izolátory, RABS a související procesy** musí být navrženy tak, aby poskytovaly ochranu prostřednictvím **oddělení prostředí třídy A od prostředí v místnosti, které je obklopuje**. **Rizika** vznikající vlivem **vnášení nebo odnášení položek během zpracování musí být minimalizována zavedením vhodných technologií nebo validovaných systémů**.

Požadavky na izolátory:

- **Otevřené izolátory** – v místech vstupu je materiál chráněn proudem vzduchu z izolátoru směrem ven (proudění vzduchu je jednosměrné)

Bariérové technologie

- **Uzavřené izolátory** – zcela uzavřené, kde jednoduché operace nemusí být prováděny při jednosměrném proudění vzduchu, nicméně pokud jsou součástí výrobní linky, musí být v této části zajištěno laminární proudění, které jde přes exponované přípravky a směrem od nich během zpracování.
- **Podtlakové izolátory** jsou využívány hlavně tehdy, když je požadována izolace přípravku, například výroba radiofarmak.

Požadavky na RABS

- **RABS –** podmínky třídy A, jednosměrné proudění vzduchu, je udržován přetlak z kritické zóny směrem do okolního prostředí. Umožňuje zásahy dovnitř při zajištění proudění vzduchu směrem ven.

Čisté prostory - Izolátor

Čisté prostory - RABS

Bariérové technologie

Izolátory

- pozadí otevřených izolátorů má v zásadě splňovat minimálně požadavky na **třídu C**
- musí být provedeny studie proudění vzduchu na rozhraní otevřených izolátorů, aby se prokázala absence vstupu vzduchu z prostředí
- Pozadí uzavřených izolátorů má splňovat minimálně podmínky **třídy D**. Rozhodnutí o klasifikaci pozadí má vycházet z posouzení rizik a má být odůvodněno v CCS.
- Mezi izolátory a jejich pozadím mají být umístěny indikátory rozdílů tlaku vzduchu
- Zkoušky integrity/netěsností izolátorových systémů je třeba provádět v předem stanovených intervalech.
- Při posouzení rizik má být zohledněn:

- program biologické dekontaminace
- rozsah automatizace
- dopad manipulací s rukavicemi, jež by mohly potenciálně ohrozit ochranu prvním vzduchem v kritických bodech procesu
- dopad potenciální ztráty neporušenosti rukavic
- používané přenosové mechanismy a činnosti.

Bariérové technologie

Izolátory

- Proces biologické dekontaminace vnitřku má být automatizovaný, validovaný a kontrolovaný v rámci definovaných parametrů cyklu. Předchází mu standardizovaný proces čištění odstraňující rezidua nečistot.
- Musí zahrnovat použití sporocidního prostředku v odpovídající formě (např. v plynné nebo vaporizované podobě)
- Rukavice mají být patřičně roztažené, s oddělenými prsty, aby se zajistil kontakt s prostředkem.
- Musí být prováděny zkoušky netěsností rukavicového systému
- Zkoušky neporušenosti rukavic mají být prováděny minimálně na začátku a na konci každé šarže nebo kampaně.
- Četnost výměny rukavic má být definována v CCS
- Použité metody (čištění a sporocidní biologické dekontaminace) mají zajistit úplné odstranění životaschopných mikroorganismů z vnitřních povrchů a kritické zóny izolátoru.

Bariérové technologie

RABS

- Design RABS má zajišťovat podmínky třídy A s jednosměrným prouděním vzduchu a s ochranou prvního vzduchu v kritické zóně.
- Pozadí RABS používaného pro aseptické zpracování má splňovat minimálně podmínky třídy B.
- Má být udržováno přetlakové proudění vzduchu z kritické zóny do okolního prostředí.
- Sporicidní dezinfekce má zahrnovat běžnou aplikaci sporicidního prostředku pomocí metody, která byla validována a prokázala, že spolehlivě obsáhne všechny plochy vnitřních povrchů a zajistí vhodné prostředí pro aseptické zpracování.
- Prostředky používané k čištění a biologické dekontaminaci nemají nežádoucí vliv na přípravek.
- Rukavice používané v prostorech třídy A musí být sterilizovány před instalací
- Rukavice mají být vizuálně zkontrolovány **před každým použitím** a pravidelně se mají provádět **zkoušky neporušenosti**
- Četnost výměny rukavic má být definována v CCS

Kvalifikace čistých místností a zařízení s čistým vzduchem

- Čisté místnosti a zařízení s čistým vzduchem mají být kvalifikovány v souladu s **přílohou V - Nařízení (EC)2025/2091 – Kvalifikace a validace, dříve Doplněk 15**

- Základním požadavkem je zachování vhodné úrovně čistoty ve stavu **„za klidu“ i „za provozu“.**
- Požadavky jsou uvedeny v bodě III.4.2:
- Zkoušení netěsností a neporušenosti instalovaného filtru
- Zkouška proudění vzduchu – objem a rychlost
- Zkouška vizualizace směru proudění vzduchu
- Mikrobiální kontaminace
- Zkouška měření teplot
- Zkouška relativní vlhkosti
- Zkouška regenerace
- Zkouška netěsností uzavřeného systému

Kvalifikace čistých místností a zařízení s čistým vzduchem

- **Kvalifikace čistých místností** (včetně klasifikace) má být jasně odlišena od monitorování prostředí za provozu.
- Prostřednictvím **Klasifikace** se posuzuje úroveň čistoty vzduchu měřením **koncentrace částic**.
- Klasifikace místností má být provedena během simulovaných operací a opakovaná klasifikace pak během simulovaných operací nebo během simulace aseptického procesu (APS).
- Pro klasifikaci čistých místností je nutno dodržet minimální počet vzorkovacích míst dle ISO 14644, část 1. Na základě posouzení rizik jsou pak definovaná další kritická místa.

Klasifikace čistých místností

Maximální přípustná celková koncentrace částic pro klasifikaci

Třída čistoty	Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti ≥ 0,5 µm/m3		Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti ≥ 5 µm/m3	
	za klidu	za provozu	za klidu	za provozu
A	3 520	3 520	Neuvedeno (1)	Neuvedeno (1)
B	3 520	352 000	Neuvedeno (1)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Není předem vymezeno (2)	29 300	Není předem vymezeno (2)

1) Klasifikaci zahrnující částice o velikosti 5 µm **Není povinné provádět!** je nutno provést v případě, kdy to vyplývá z **CCS**, nebo z historických trendů.

2) Pro třídu D nejsou definovány maximální přípustné počty částic za provozu, výrobce si je stanoví na základě posouzení rizik a rutinních údajů, pokud je to vhodné.

Kvalifikace čistých místností

- **Limity celkové koncentrace částic** pro stav „za klidu“ musí být dosaženy po době vyčištění – skončení operací a činností vyprázdnění linky. Doporučená hodnota je **pod 20 minut**, má být stanovena během kvalifikace místností.
- **Rychlost proudění vzduchu – doporučená hodnota 0,36 – 0,54 m/s, za podmínky jednosměrného proudění v celé A zóně** (těžko splnitelné) – dle ISO 14644 se jedná o místa 150 – 300 mm od filtru
- **Má být odůvodněna v protokolu o kvalifikaci**

Rychlost 0,36 – 0,54 m/s

- Jde o orientační limit
- Rychlost proudění i umístění senzoru (nemusí to být vždy v pracovní výšce) musí být vědecky podloženo a musí to být součástí CCS.
- Rychlost proudění musí být nepřetržitě měřena a musí vyhovovat nastavenému limitu

Kvalifikace čistých místností

Maximální přípustná úroveň mikrobiální kontaminace během kvalifikace

Třída čistoty	Vzorek vzduchu CFU/m3	Spadové misky (prům. 90 mm) CFU/4 hod.	Kontaktní desky (prům. 55 mm) CFU/deska
A	Bez růstu		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Spadové misky mají být exponovány po dobu trvání operací, maximálně však 4 hodiny.

Počet vzorkovacích míst musí vycházet z dokumentovaného posouzení rizik, z výsledků získaných při klasifikaci místnosti a vizualizace proudění vzduchu a ze znalostí procesu a operací, které v daném prostoru probíhají.

Rekvalifikace čistých místností

Četnost kvalifikace čistých prostor

Třída čistoty A + B – 6 měsíců.

Třída čistoty C + D – 12 měsíců.

Minimální parametry rekvalifikace (uvedeno b bod+ III.4.8):

- Klasifikace čistých místností (celková koncentrace částic)
- Zkouška neporušenosti koncových filtrů
- Měření objemu proudění vzduchu
- Ověření rozdílu tlaku vzduchu mezi místnostmi
- Zkouška rychlosti vzduchu – vyžadována pro zóny A – jednosměrně proudící vzduch, pro zóny B, C, D je provádění zkoušky realizováno na základě posouzení rizik, zdokumentováno v CCS
- Prostory bez jednosměrného proudění vzduchu – zkouška je nahrazena zkouškou regenerace

Dezinfekce

Zásady používání desinfekcí v ČP

- Čištění (odstranění povrchové kontaminace) a dezinfekce prostor musí probíhat v souladu s písemným programem.
- V některých případech je nutné zahrnout validovaný proces čištění pro **odstranění reziduí dezinfekcí**.
- Je požadováno střídání desinfekcí a zahrnutí **sporocidního přípravku**. Účinnost sporocidního přípravku musí být ověřena.
- Je nutné pravidelné monitorování, aby se posoudila **účinnost dezinfekčního programu** a detekovaly změny v typech mikrobiální flóry.
- Proces dezinfekce má být **validován**.
- Dezinfekční prostředky a detergenty používané v prostorech třídy A a B mají být před použitím sterilní.
- V případech, kde se používá dezinfekce čistých místností a souvisejících povrchů **fumigací nebo parou** (např. páry peroxidu vodíku), má být známa a **zvalidována účinnost.**

Oddíl IV - Zařízení

- Má být dostupný podrobný písemný **popis zařízení** vybavení (včetně příslušných schémat procesů a přístrojové techniky). Ten má být součástí úvodní kvalifikační sady a má být **průběžně aktualizován.**
- Součástí kvalifikace jsou požadavky na monitorování zařízení.
- Události spouštějící alarmy v procesech a zařízeních mají být monitorovány a **trendovány.** Četnost posuzování alarmů má vycházet z jejich významu (přičemž kritické alarmy mají být přezkoumány okamžitě).
- Pokud je to možné, zařízení, rozvody a instalace mají být navrženy a instalovány tak, aby obsluha, údržba a opravy mohly probíhat **mimo čistý prostor.**
- **Proces čištění musí být validován se zaměřením na rezidua dezinfekcí.**

Zařízení

- U aseptických procesů mají být ty díly, které přicházejí do **přímého** i **nepřímého** kontaktu s přípravkem, **sterilizovány.**
- Veškeré vybavení, jako jsou **sterilizátory, vzduchotechnické systémy** (včetně filtrace vzduchu) **a vodní systémy mají podléhat kvalifikaci, monitorování a plánované údržbě.**
- Po skončení údržby je třeba jejich **opětovné zprovoznění schválit.**
- V případech, kdy má proběhnout **neplánovaná údržba** vybavení kritického pro sterilitu přípravku, má být provedeno a zaznamenáno **posouzení potenciálního dopadu na sterilitu přípravku.**
- Pásový přepravník **nemá procházet přepážkou mezi třídou A nebo B a prostorem nižší třídy čistoty**, pokud není průběžně sterilizován.

Zařízení

- Čítače částic, včetně vzorkovací trubice, mají být **kvalifikovány.**
- Délky trubic **nemají přesahovat 1 m**, není-li odůvodněno jinak, a počet ohybů má být minimalizován.
- Pro účely klasifikace se použijí přenosné čítače částic s krátkou délkou vzorkovací trubice.
- V systémech jednosměrného proudění vzduchu se použijí izokinetické odběrové hlavice. Ty mají být správně orientovány a umístěny co nejblíže kritickému místu, aby se zajistila reprezentativnost vzorků.

Oddíl V - Média

- Obecné požadavky:
- Dostávají se do přímého kontaktu s přípravkem **(voda, pára, plyny**)
- Povaha a rozsah kontrol uplatňovaných na **systémy médií** má odpovídat riziku pro jakost přípravku, které se s daným médiem pojí. **Dopad má být stanoven prostřednictvím posouzení rizik a zdokumentován v rámci CCS.**
- **Rizikovější média:**
- Dostávají se do kontaktu s materiály, které se nakonec stanou součástí přípravku
- Dostávají se do kontaktu s povrchy, jež přichází do kontaktu s přípravkem.
- Mají jiný přímý dopad na přípravek.

Média

- Systémy médií – vhodně navrženy, instalovány, kvalifikovány, provozovány a udržovány
- Výsledky **kritických parametrů** a kritických znaků jakosti vysoce rizikových médií – musí podléhat **pravidelné analýze trendů**
- Záznamy o instalaci – vedou se p celou dobu životního cyklu (směr toku potrubí, sklon, průměr, délka, podrobnosti o nádržích a nádobkách, ventily, filtry, místa vzorkování a používání)
- **V čistých místnostech nesmí být přítomny trubky, potrubí a další rozvodné sítě,** v opačném případě jsou instalovány způsobem, kdy nevytváří výklenky, neutěsnitelné otvory a povrchy umožňující snadnou čistitelnost a dezinfekci.

Vodní systémy

- Zařízení na úpravu vody a rozvodné soustavy jsou navrženy, konstruovány, instalovány a uvedeny do provozu, kvalifikovány, monitorovány a udržovány tak, aby se zabránilo mikrobiol. kontaminaci. **Zvláštní pozornost je věnována monitorování a údržbě filtrů.**
- **Vodní systémy musí být kvalifikovány a validovány** tak, aby se zajistila odpovídající úroveň fyzikální, chemické a mikrobiologické kontroly, se zohledněním vlivu sezónních rozdílů.
- **Tok vody** má zůstat ve všech trubkách vodního rozvodného systému **turbulentní**. **Průtok** má být stanoven během kvalifikace a má se **pravidelně monitorovat.**
- **Pro distribuci WFI je doporučen cirkulační okruh (nepřetržitá cirkulace při teplotě nad 70 °C**).

Vodní systémy

- WFI má být vyráběna destilací nebo procesem purifikace, který **je rovnocenný destilaci.**
- Použití zavzdušňovacích filtrů na systémech vod – použití hydrofobních filtrů. **Filtry se nesmí stát zdrojem kontaminace.**
- **Neporušenost** hydrofobních filtrů má být otestována před instalací a po použití. Mají být zavedeny kontroly, aby se **zabránilo tvorbě kondenzace** na filtru (např. zahřátím)
- Aby se minimalizovalo riziko vzniku **biofilmu**, má se provádět sterilizace, dezinfekce nebo regenerace vodních systémů podle předem stanoveného plánu. Po dezinfekci vodního systému chemikáliemi má následovat **validovaný postup oplachu/proplachu.** (mikrobiologie, endotoxiny)
- Výsledky měření po sanitaci systému musí být schváleny, systém uvolněn k použití a toto musí být realizováno **před propuštěním dalších produktů** vyrobených z média.
- Musí být prováděn monitoring a **výsledky trendovány**.

Vodní systémy

- **Plány vzorkování** mají vycházet z údajů z kvalifikace, zohledňovat místa vzorkování potenciálních nejhorších případů.
- Odchylky od **varovných** limitů mají být zdokumentovány a přezkoumány – posouzení zda jde o ojedinělou událost nebo je vážnější problém.
- Odchylky od **akčních** limitů – určení kořenové příčiny a posouzení dopadů na jakost přípravků a výrobní procesy.
- U WFI má probíhat kontinuálního monitorování, např. TOC a vodivosti. Umístění senzorů má vycházet z hodnocení rizik.

Pára používaná jako přímé sterilizační médium

- Voda dodávaná do generátorů čisté páry musí být vhodně purifikovaná. Generátory čisté páry mají být navrženy, kvalifikovány a provozovány způsobem, který zajistí správnou jakost produkované páry (chemické hodnoty, endotoxiny)
- V případě generátorů PS, používané ke sterilizaci materiálů nebo povrchů, které přicházejí do kontaktu s přípravkem musí parní kondenzát vyhovět aktuální monografii PhEur., pro vodu pro injekce (mikrobiologické zkoušení není pro parní kondenzát povinné).
- Ostatní jakostní charakteristiky musí být pravidelně hodnoceny na základě validace.
- Má být zaveden vhodný plán vzorkování pro získání reprezentativního vzorku PS.

Rozvody plynů a vakua

- Plyny, přicházející do styku s přípravkem nebo primárním obalem musí vykazovat vhodnou chemickou, částicovou a mikrobiol. jakost.
- Plyny mají mít patřičnou specifikaci (lékopis nebo dle projektu zohledňujícího kvalitu produkce)
- Veškeré relevantní parametry, včetně obsahu oleje a vody mají být známy a stanoveny.
- Plyny používané při aseptických procesech mají být filtrovány pomocí sterilizujících filtrů (s jmenovitou velikostí pórů max. 0,22 µm) v místě použití. Neporušenost filtru musí být přezkoumána v rámci certifikace šarže.
- Veškeré transferové potrubí nebo trubky nacházející se za konečným sterilizujícím filtrem se mají sterilizovat.
- Musí být zajištěn pravidelný monitoring plynů (mikrobiologický) používaných při výrobě léčiva.
- Tam, kde je riziko zpětného toku vakuových či tlakových systémů představuje, mají být zavedeny mechanismy bránící zpětnému toku po vypnutí vakuového nebo tlakového systému.

Oddíl VI - Pracovníci

- Výrobce má zajistit, že bude k dispozici dostatečný počet patřičně kvalifikovaných, vyškolených pracovníků se zkušenostmi s výrobou a zkoušením sterilních přípravků a prací s konkrétními výrobními technologiemi používanými k výrobním operacím na daném pracovišti.
- V čistých místnostech smí být přítomen pouze minimální počet potřebných pracovníků. Maximální počet operátorů musí být stanoven a zdokumentován. Maximální počet operátorů musí být zohledněn zejména při (MS/APS).
- Všichni pracovníci včetně pracovníků provádějících údržbu a monitorování se musí pravidelně školit (aseptická výroba, oblékání, základní prvky mikrobiologie a hygieny, postupy v čistých místnostech, kontrola kontaminace, aseptické postupy, ochrana sterilních přípravků). Úroveň školení vychází z významu dané funkce.
- Pracovníci v prostorách A a B musí být vyškoleni na aseptické oblékání a chování. Soulad s postupy musí být posouzen a potvrzen před zahájením výkonu funkce a min. 1x ročně přehodnocen. Součástí posuzování je optická a mikrobiologická kontrola(prsty v rukavicích, předloktí, hrudník, maska)

Pracovníci

- Do prostor A a B mají přístup pouze pracovníci kvalifikovaní, kteří prošli úspěšně MF/APS. (1 x ročně, 1 x za 6 měsíců, pokud jde o manuální aseptické procesy).
  - Nekvalifikovaní pracovníci (např. dodavatelé služeb a údržby a regulační inspektoři) by neměli vstupovat do čistých prostor třídy B nebo zóny třídy A v provozu.
  - Pokud je to nutné ve výjimečných případech, měli by výrobci stanovit písemné postupy popisující proces, kterým je třeba přivést nekvalifikovaný personál do oblastí třídy B a A.
- jsou pod dozorem zplnomocněné osoby výrobce.
- Existuje postup pro vyloučení pracovníků na základě (průběžné hodnocení, monitoring), než se pracovník znovu zapojí do procesu, musí být znovu proškolen a kvalifikován (včetně Media Fill).
- Další požadavky na hygienu a oblékání jsou popsány v bodech VI.8 – VI.10
- Zásady osobní hygieny mají přímý vliv na jakost produktu. (zákazaný přístup do výroby je v případech(Infekční nemoci, Otevřené rány, Kontakt se zvířecí tkání nebo kultur MO jiných než těch, které se používají během výroby)

Pracovníci - oděvy

- Oblékání do čistých prostor musí být v souladu s písemnými postupy.
- Oblečení musí být vhodné pro daný proces a třídu čistoty. Chrání přípravek před kontaminací.
- Pracovník ochráněn před účinky vyráběného přípravku a zajištěna jeho bezpečnost.
- Kontrola neporušenosti oděvů před oblečením, po oblečení a při odchodu.
- U sterilizovaných oděvů nutno zkontrolovat zda prošly sterilizačním procesem a odpovídají době použití.
- V rámci kvalifikace oděvů se musí zohlednit veškeré nezbytné požadavky na testování oděvů.
- Musí být dodržován správný systém obměny, praní, příp. sterilizace oděvů
- Podle třídy čistoty se používají různé druhy oděvů (liší se materiálem, uzpůsobením a barvou)

Popis typického oblečení

- Třída B (včetně přístupu/zásahů) do A
- Vhodné součásti oděvů, které jsou vyhrazeny k použití pod sterilizovaný oblek, se musí obléci první
- Použijí se vysterilizované, nepráškované, gumové nebo plastové rukavice
- Použije se sterilní pokrývka hlavy – obvykle součást kombinézy (zakryje vlasy, vousy, ochlupení)
- Sterilní rouška, sterilní ochrana očí
- Sterilizovaná obuv, nohavice zastrčeny do obuvi
- Rukávy do druhého páru rukavic
- Musí být minimalizováno odlučování vláken nebo částic, nesmí propouštět částice odloučené z těla – posouzeno při kvalifikaci oděvu.

Popis typického oblečení

- Třída C:
- Vlasy a vousy i knír mají být zakryty
- Jednodílný nebo dvoudílný kalhotový oblek s vysokým límcem a staženými rukávy na zápěstí
- Patřičně vydezinfikovaná obuv nebo návleky
- Může být vyžadováno další oblečení, včetně rukavic, roušek, pokud se provádějí činnosti představující riziko kontaminace.
- Oblečení nemá uvolňovat žádná vlákna nebo částice
- Třída D:
- Vlasy, vousy, knír – zakryté
- Běžný ochranný oblek, vydezinfikovaná obuv, návleky
- Přijmou se vhodná opatření zamezující zavlečení kontaminantů z vnějších prostor
- Může být vyžadováno další oblečení – viz. výše

Oblékání

- Oblékání do čistých prostor probíhá v převlékacích místnostech (PP)
- Pracovníci vstupující do prostorů třídy A a B mají být vyškoleni na **aseptické oblékání** a **aseptické chování.**
- Do personálních propustí vedoucích přímo do prostorů třídy B a C nelze přinášet oděvy nošené venku, včetně ponožek (výjimkou je pouze osobní spodní prádlo).
- Každý operátor vstupující do prostorů třídy B nebo A se má před každým vstupem obléci do čistého, sterilizovaného ochranného oděvu (včetně ochrany očí a roušek) odpovídající velikosti.
- Maximální doba, po kterou může mít pracovník sterilizovaný oblek na sobě před výměnou během směny, má být definována v kvalifikaci daného oděvu.

Oblékání

- Rukavice musí být během operací pravidelně dezinfikovány, v případě rizika kontaminace musí být oděvy a rukavice okamžitě vyměněny.
- Oděvy pro ČP na opakované použití se musí čistit v prádelnách patřičně oddělených od výrobních činností, postup praní je kvalifikovaný (zajištěno, že nedochází k poškození oděvů a jejich kontaminaci vlákny nebo částicemi.
- Prádelny nesmí představovat riziko křížové kontaminace. V rámci programu kvalifikace oděvů musí být ověřený maximální počet pracích a sterilizačních cyklů.

Pracovníci

- **Činnosti v ČP:**
- Činnosti které nejsou kritické pro výrobní procesy musí být omezeny na minimum, zejména když probíhají aseptické operace.
- Pohyb pracovníků má být pomalý, kontrolovaný a metodický, aby se zabránilo nadměrnému odlučování částic a organismů vlivem příliš energické činnosti.
- V rámci práce je nutné zabránit změnám v proudění vzduchu, jež by mohly do kritické zóny přivést vzduch nižší jakosti. Je nutné zamezit vzniku překážek v cestě jednosměrného proudění vzduchu.
- Je vhodné zvážit zařazení vizualizačních studií (kouřové testy) do programu školení.

Oddíl VII – Výroba a specifické technologie

VII.1 – Terminálně sterilizované přípravky

- Příprava komponent a materiálů má probíhat alespoň v čistých prostorech třídy **D**
- Tam, kde existuje vysoké riziko mikrobiální kontaminace přípravku (např. přípravek aktivně podporuje mikrobiální růst, má delší stanovenou maximální dobu před plněním (holding time), má být příprava prováděna v prostředí minimálně třídy čistoty **C**.
- Plnění přípravků pro terminální sterilizaci má být prováděno alespoň v prostředí třídy čistoty **C**.
- Jestliže CCS stanoví, že přípravek je vystaven neobvyklému riziku kontaminace z prostředí, protože např. operace plnění je pomalá, obaly mají široká hrdla nebo jsou exponovány déle než několik vteřin před uzavřením, má být přípravek plněn v prostorech třídy **A** s pozadím minimálně třídy **C**.
- Příprava mastí, krémů, suspenzí a emulzí se před terminální sterilizací provádí alespoň v prostředí třídy čistoty **C**.

Výroba a specifické technologie

- **VII.1 – Terminálně sterilizované přípravky**
- Kde je to možné, součástí zpracování nerozplněných roztoků musí být krok filtrace pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy, aby se snížila úroveň biologické zátěže a počty částic před plněním.
- Stanoví maximální přípustná doba mezi přípravou a plněním
- Příklady operací:

- Třída A - Plnění přípravků, pokud jsou vystaveny neobvyklému riziku.
- Třída C - Příprava roztoků vystavených obvyklému riziku a také plnění přípravků vystavených běžnému riziku
- Třída D - Příprava roztoků a komponent pro následné plnění.

Výroba a specifické technologie

- **VII.2 – Aseptická příprava a zpracování**
- Aseptický proces musí být zdokumentován v CCS.
- Musí být identifikována a posouzena rizika pojící se s aseptickým procesem i veškeré související požadavky.
- Mají se jednoznačně definovat akceptační kritéria pro nastavené kontroly, mají se nastavit požadavky monitorování kontrol a přezkoumání jejich účinnosti.
- Kde je to možné, **má být zváženo použití takového zařízení, jako jsou RABS, izolátory** nebo jiné systémy, aby se snížila potřeba kritických zásahů do prostorů třídy **A**

Výroba a specifické technologie

- Příklady operací:
- **Třída A**
- Aseptické sestavení plnicího zařízení
- Spoje vytvořené za aseptických podmínek (tam, kde jsou exponované povrchy přicházející do kontaktu se sterilizovaným přípravkem) za posledním sterilizujícím filtrem. Tyto spoje je třeba sterilizovat parou na místě (SIP)
- Aseptická formulace a mísení
- Doplňování sterilního nerozplněného přípravku, obalů a uzávěrů
- Vyjímání a chlazení nechráněných (např. nezabalených) položek ze sterilizátorů
- Aseptické plnění, uzavírání obalů, jako jsou ampule, uzávěry lahviček, transfer otevřených nebo částečně otevřených obalů
- Plnění lyofilizátorů

Výroba a specifické technologie

- **Třída B**
- Pozadí podporující prostory třídy A
- Posouvání a dopravování vybavení, komponent a pomocných položek chráněných před okolním prostředím do prostorů třídy A
- **Třída C**
- Příprava roztoků určených k filtraci (formulace) včetně vzorkování a dávkování
- **Třída D**
- Čištění zařízení, manipulace s ním, sestavení vyčištěných komponent, vybavení a příslušenství pod proudem vzduchu filtrovaným HEPA filtrem před sterilizací

Výroba a specifické technologie

- **V případě asepticky vyráběných přípravků, jejichž konečnou lékovou formu nelze filtrovat, jsou za vhodná považována tato opatření:**
- Veškeré zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem a komponentami musí být před použitím sterilizováno,
- Veškeré suroviny nebo meziprodukty musí být sterilizovány a přidávány asepticky
- Nerozplněné roztoky nebo meziprodukty musí být sterilizovány

- Vybalování, sestavování a příprava sterilizovaného zařízení, komponent a pomocných položek přicházejících přímo či nepřímo do kontaktu s přípravkem musí být považováno za aseptický proces a prováděno v prostorech třídy **A** s pozadím třídy **B**. Nastavení plnicí linky a plnění přípravku musí být považováno za aseptický proces a prováděno v prostorech třídy **A** s pozadím třídy **B**.
- Příprava a plnění přípravků, jako jsou masti, krémy, suspenze a emulze, se musí provádět v prostorech třídy **A** s pozadím třídy **B**, jsou-li přípravek a komponenty vystaveny prostředí a přípravek není poté filtrován (sterilizujícím filtrem) ani terminálně sterilizován.

Výroba a specifické technologie

- Aseptické spoje se musí provádět v prostorech třídy **A** s pozadím třídy **B**, nejsou-li následně sterilizovány v místě nebo vytvářeny pomocí vnitřně sterilních spojovacích prostředků, které minimalizují veškerou potenciální kontaminaci z bezprostředního prostředí. Vnitřně sterilní spojovací prostředky musí být navrženy tak, aby zmírňovaly riziko kontaminace.
- Aseptické spoje musí být náležitě posouzeny a jejich účinnost ověřena.
- Aseptické manipulace (včetně nikoliv vnitřně sterilních spojovacích prostředků) musí být minimalizovány pomocí takových technických řešení, jako je předem sestavené a sterilizované zařízení. Kdykoliv je to proveditelné, musí být potrubí a zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem předem sestaveno a sterilizováno v místě.
- **K dispozici má být autorizovaný seznam přípustných a kvalifikovaných zásahů, obvyklých i nápravných, k nimž může při výrobě dojít.**

Výroba a specifické technologie

- **Zásahy** mají být pečlivě koncipovány, aby se zajistila účinná minimalizace rizika kontaminace prostředí, procesu a přípravku.
- Proces koncipování **zásahů** má zahrnovat zohlednění veškerých **dopadů na proudění vzduchu a kritické povrchy a přípravky.**
- Postupy uvádějící typy nápravných zásahů a způsob jejich provádění je třeba nejprve zhodnotit pomocí řízení rizik a MF a poté zajistit jejich stálou aktuálnost.
- Nekvalifikované zásahy lze použít pouze za výjimečných okolností, po řádném zvážení rizik **a po schválení jednotkou jakosti**

Výroba a specifické technologie

- Doba trvání jednotlivých součástí aseptické přípravy a zpracování se musí co nejvíce minimalizovat a musí být stanovena validovaná maximální doba (VII.2.12)
- (udržovací doby mezi čistěním, sušením a sterilizací zařízení, komponent a obalů; udržovací doby pro sterilizované zařízení, komponenty a obaly před použitím a během plnění/sestavení; udržovací doby pro dekontaminované prostředí, jako je RABS nebo izolátor, před použitím; doby mezi začátkem přípravy přípravku a jeho sterilizací nebo filtrací pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy (přichází-li v úvahu) až do konce procesu aseptického plnění. Musí být stanoveny maximální přípustné doby pro každý přípravek, jež zohlední složení přípravku a způsob uchovávání; udržovací doby u sterilizovaných přípravků před plněním; doby aseptického zpracování; doby plnění).

- Aseptické operace (včetně simulace aseptického procesu) musí pravidelně sledovat pracovníci s odbornými zkušenostmi v oblasti aseptického zpracování

Výroba a specifické technologie

- **Závěrečné operace:**
- Otevřené primární obaly musí být udržovány za podmínek odpovídajících třídě **A**
- Musí být k dispozici validace uzavírání obalů a validace těsnosti uzávěru.
- Validace těsnosti uzávěru obalu musí zohlednit veškeré přepravní požadavky, jež by mohly mít negativní dopad na neporušenost obalu.
- Skleněné ampule a nízko-objemové obaly (≤100 ml) uzavřené **zatavením** mají být podrobeny 100 % kontrole těsnosti pomocí validovaných metod. Větší objemy – omezené ale odůvodněné vzorkování

Výroba a specifické technologie

- **Pertlovací stanice** má být **fyzicky oddělena a zajištěn odtah pokud emituje částice**
- Pertlování může být realizováno jako aseptický proces (třída čistoty A), nebo čistý proces (pod proudem **A** – pozadí **D**)
- Jestliže probíhá pertlování ručním procesem, má probíhat za podmínek třídy **A** buď v patřičně navrženém izolátoru, nebo v prostorech třídy **A** s pozadím třídy **B**.

Výroba a specifické technologie – optická kontrola

- Všechny naplněné obaly **parenterálních přípravků** mají být jednotlivě zkontrolovány, zda u nich nedošlo k zevní kontaminaci nebo jiným závadám. **Klasifikace a kritičnost závad mají být stanoveny během kvalifikace** a na základě posouzení rizik a historických znalostí. Má být určena **Knihovna závad.**
- Konečné obaly mají být uzavírány vhodně validovanými metodami.
- Pokud se kontrola provádí vizuálně, má probíhat za vhodných a kontrolovaných podmínek osvětlení a pozadí. Rychlost kontrol má být vhodně kontrolována a kvalifikována. Operátoři provádějící vizuální kontrolu mají absolvovat kvalifikaci optické kontroly – 1 x ročně.
- Jestliže se používají automatické metody kontroly, má být proces validován – využití vzorků závad.

Sterilizace

- Hlavní používané **typy sterilizace**
- Sterilizace vlhkým teplem
- Sterilizace suchým teplem
- Sterilizace zářením
- Chemická sterilizace
- Sterilizace filtrací u přípravku, které nelze sterilizovat v konečném obalu

Sterilizace

- Sterilizační postupy jsou nedílnou součástí CCS
- Je-li to možné, musí být konečný přípravek terminálně sterilizován, a to s použitím validovaného a kontrolovaného procesu sterilizace.
- Všechny procesy sterilizace mají být validovány. Validační studie mají zohledňovat složení přípravku, podmínky uchovávání a maximální dobu od začátku přípravy přípravku nebo materiálu určeného ke sterilizaci do jeho sterilizace.
- Pro všechny procesy sterilizace mají být stanoveny validované **sterilizační náplně**, které mají podléhat pravidelné re-validaci. V rámci celkové validační strategie sterilizačních náplní mají být uváženy také maximální a minimální náplně.
- Tepelné sterilizační cykly se mají re-validovat minimálně jednou ročně pro ty definované sterilizační náplně, které jsou považovány za nejhorší případy.

Sterilizace

- Mají být zavedeny mechanismy detekce sterilizačního cyklu, který nevyhoví validovaným parametrům.
- Použití biologických indikátorů (BI) má být považováno za doplňkovou metodu k podpoře validace procesu sterilizace. Dodavatelé musí být kvalifikováni.
- Má existovat zřetelný způsob, jak rozpoznat přípravky, zařízení a komponenty, které neprošly procesem sterilizace, od těch, které jím prošly.
- Pro každý cyklus sterilizace mají být k dispozici záznamy o sterilizaci. Každý cyklus má mít jedinečný identifikátor. K dispozici při certifikaci šarže.
- Musí být stanovena maximální doba použití po sterilizaci.
- V případě, že se materiály, zařízení, komponenty a pomocné položky sterilizují v uzavřeném obalu a poté se přenášejí do prostorů třídy A, má být tento transfer prováděn pomocí validovaných metod (např. propustí nebo prokládacím oknem), přičemž vnějšek uzavřeného obalu se vydezinfikuje.

Sterilizace

- **Materiály, které nelze sterilizovat:**
- Co se týče materiálů, zařízení, komponent a pomocných položek, které nepřicházejí do přímého ani nepřímého styku s přípravkem a které jsou nezbytné pro aseptické zpracování, avšak nelze je sterilizovat, má být pro ně zaveden účinný a validovaný proces dezinfekce a přenášení.
- Tyto položky je třeba po vydezinfikování chránit, aby se zabránilo opětovné kontaminaci.
- Tyto položky jakož i ostatní, které představují potenciální cestu kontaminace, je třeba zahrnout do programu monitorování prostředí.

Sterilizace teplem

- Každý tepelný sterilizační cyklus sterilizace teplem musí být zaznamenán elektronicky nebo v listinné podobě, případy, kdy cyklus nevyhoví validovaným požadavkům na parametry cyklu, musí systém přerušit nebo zastavit jako neúspěšný.
- Poloha teplotních sond používaných pro kontrolu a/nebo zápis musí být stanovena během validace (místa s nejpomalejším ohřevem během sterilizace).
- Po dokončení vysokoteplotní fáze tepelného sterilizačního cyklu se musí uplatnit opatření bránící kontaminaci sterilizované náplně během chlazení. Veškerá chladicí kapalina nebo plyn přicházející do kontaktu s přípravkem nebo sterilizovaným materiálem musí být sterilizovány.

Sterilizace vlhkým teplem

- Pro sterilizaci vlhkým teplem je využívána pára, nebo systémy s přehřátou vodou (přímý či nepřímý kontakt)
- Položky určené ke sterilizaci, s výjimkou přípravků v uzavřených obalech, mají být suché, zabalené v ochranném bariérovém systému, který umožňuje odstranění vzduchu a prostup páry a brání opětovné kontaminaci po sterilizaci. **Všechny vložené položky mají být při vyjmutí ze sterilizátoru suché.** Vizuálně musí být kontrolováno.
- U sterilizačních cyklů porézních vsádek má být proces monitorován pomocí času, teploty a tlaku a tyto hodnoty se mají zaznamenávat. Vždy musí být kontrolována po vyjmutí – nepoškozenost.
- Další technické požadavky na jednotlivé typy sterilizátorů popisují body VII.4.3.3. – VII.4.3.10

Sterilizace suchým teplem

- Sterilizace suchým teplem (vysoké teploty vzduchu nebo plynu) se využívá zejména při tepelném odstraňování obtížně odstranitelných, teplu odolných kontaminantů, jako jsou **endotoxiny/pyrogeny**, a často se využívá při přípravě komponent pro aseptické plnění. Kombinace teploty a času vede k eliminaci mikroorganismu (využití i na eliminaci endotoxinů – pyrogenů)
- **Zařízení – A) komorové tepelné sterilizátory B) depyrogenizační tunely**

Komorové sterilizátory

- Komorové sterilizátory na suché teplo se obvykle používají pro sterilizaci nebo depyrogenizaci komponent primárního obalu, výchozích surovin nebo léčivých látek
- Musí být zajištěn přetlak vůči prostorů s nižší třídou čistoty. Vzduch do zařízení přes HEAPA filtry.
- Validace má zahrnovat:
- Teplota a čas expozice
- Rychlost proudění vzduchu
- Prostupnost tepla materiálem/předmětem a homogenita tepla
- Definovaná sterilizační náplň a rozložení předmětů určených ke sterilizaci / depyrogenizaci, včetně minimální a maximální náplně.

Sterilizace suchým teplem

Depyrogenizační tunely

- V depyrogenizačním tunelu má být zachováno proudění třídy A
- Veškerý vzduch přiváděný do tunelu má procházet HEPA filtrem a má být prováděno pravidelné testování (**alespoň dvakrát ročně**) prokazující neporušenost vzduchového filtru.

- Validace má zahrnovat:
- Rychlost pásu nebo doba setrvání ve sterilizační zóně
- Prostupnost tepla materiálem/předmětem
- Distribuce/homogenita tepla
- Proudění vzduchu

- Během validace se mají použít obaly s přidaným endotoxinem, s nimiž je třeba manipulovat s opatrností a zajistit jejich úplnou bilanci.

Sterilizace zářením

- Sterilizace zářením se používá především pro sterilizaci tepelně citlivých materiálů a přípravků.
- Ultrafialové záření není přijatelnou metodou sterilizace.
- Pokyny týkající se sterilizace ionizujícím zářením jsou uvedeny v **příloze VII Nařízení 2025/2091. (původní doplněk 12)**
- Pro sterilizaci zářením se obvykle používá **γ-záření.** Jako v případě tepla pobíhá usmrcování zářením tak, že dochází k denaturaci nebo ničení molekul v buňkách organismů.
- Pro účinek sterilizačního procesu je vyžadována **minimální dávka 25 kGy**, kterou by měly být ozářeny jednotlivé materiály.

Sterilizace ethylenoxidem

- **Tato metoda se má používat pouze tehdy, není-li proveditelná žádná jiná metoda.**
- Validace má zahrnovat:
- Koncentrace plynného EO a jeho množství
- Tlak a teplota
- Množství použitého plynného ethylenoxidu
- Relativní vlhkost
- Doba expozice

- Po sterilizaci se má sterilizační náplň odvětrat, aby se umožnila desorpce plynného EO a/nebo jeho reakčních produktů ze zabaleného přípravku na předem stanovenou hladinu. Fáze odvětrání musí být validována.

Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu

- **Použití sterilizujícího filtru (s jmenovitou velikostí pórů maximálně 0,22 µm). Filtr musí mít prokázánu kompatibilitu s produktem a souhlasit s podmínkami registrace.**
- Doporučeno použití předfiltrace (pro snížení biologické zátěže) před vlastní filtrací.
- V rámci CCS je nutné zvážit použití další filtrace před sterilizující filtr a to co nejblíže k bodu plnění.
- Filtrační systém má být navržen tak aby:

- Umožňoval provoz splňující validované procesní parametry
- Zachovával sterilitu filtrátu.
- Minimalizoval počet potřebných aseptických spojení mezi závěrečným sterilizujícím filtrem a závěrečným plněním přípravku.
- Umožňoval provádění všech potřebných postupů čištění.
- Umožňoval provádění postupů sterilizace, včetně sterilizace v místě.
- Umožňoval testování integrity závěrečného sterilizujícího filtru s velikostí pórů 0,22 µm na místě, přednostně jako uzavřeného systému, a to jak před filtrací, tak po filtraci.

Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu

- Validace sterilní filtrace (filtru) má být provedena dle požadavků lékopisu. Validaci lze seskupit podle různých sil nebo variant přípravku a musí být prováděna za podmínek nejhoršího případu. Provádí se na konkrétním přípravku. Pokud má inhibující vlastnosti je nutné použít náhradní přípravek
- Při validaci musí být zahrnuto:
- Udržovací doba při předfiltraci tekutiny a vliv na biologickou zátěž.
- Kondicionování filtru, pomocí tekutiny, je-li to nezbytné.
- Maximální čas filtrace/celkový čas, kdy je filtr v kontaktu s tekutinou.
- Maximální provozní tlak.
- Průtok.
- Maximální objem filtrace.
- Teplota.
- Doba potřebná k přefiltrování známého objemu ne-rozplněného roztoku a rozdíly v tlaku před a za filtrem, jež se mají použít

Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu

- Musí být zavedeny pravidelné kontroly procesu, aby se zajistil soulad s validovanými parametry filtrace. Výsledky kritických parametrů procesu mají být zahrnuty do záznamů o šarži:

- minimální doba potřebná k přefiltrování známého objemu nerozplněného roztoku
- rozdíly v tlaku před a za filtrem
- další případné a výrobcem stanovené

- **Neporušenost sterilizované filtrační sestavy má být ověřena testem integrity filtru před použitím** (PUPSIT, pre-use post sterilisation integrity test)

Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu

- **PUPSIT** nemusí být vždy po sterilizaci možné z důvodu omezení procesu (např. filtrace velmi malých objemů roztoku) proveden. V takovém případě musí být aplikován **QRM**, ten musí posoudit a hodnotit minimálně:
  - **Znalost a kontrola procesu sterilizace** včetně rizika poškození filtru
  - Kontrola **dodavatelského řetězce** (externí sterilizační zařízení, transport do firmy, balení filtru atd.)
  - Znalost procesu - **Vlastnosti produktu** z pohledu dopadu na filtr a jeho vlastnosti a integritu (zátěž částicemi, zanášení atd.), zavedení kroků **předfiltrace** - na snížení zátěže filtru

- Sterilizující filtr má být dále podroben zkoušce integrity **po použití** před vyjmutím filtru z pouzdra (v pozici)
- Metodiky: bubble point test, metoda difúzního toku, průnik vody nebo test poklesu tlaku (pressure hold test)

Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu

- Integrita **kritických** sterilních plynových a odvzdušňovacích filtrů (které přímo souvisejí se sterilitou přípravku) musí být ověřena testováním po použití, přičemž daný filtr zůstává uložen ve filtrační sestavě nebo pouzdru.
- Integrita **nekritických** plynových nebo odvzdušňovacích filtrů má být potvrzována a zaznamenávána ve vhodných intervalech. Tam, kde plynové filtry zůstávají na místě po delší dobu, je třeba uskutečnit testování integrity při instalaci a před výměnou. Maximální délka používání musí být stanovena a monitorována na základě rizika (QRM).
- Pokud byl proces sterilizace filtrací **validován jako systém tvořený několika filtry** nutnými pro dosažení sterility dané tekutiny, považuje se se takový filtrační systém za jednu sterilizační jednotku. Celý systém musí projí zkouškou integrity po použití.
- Vzorky pro stanovení biologické zátěže se odebírají z nerozplněného přípravku před filtry.
- Sterilizující filtry na kapaliny musí být zlikvidovány po zpracování jedné šarže, přičemž jeden filtr nelze nepřetržitě používat déle než jeden pracovní den, **není-li takové použití validováno.**

Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu

- Pokud je validovaná kampaňovitá výroba, je nutné do CCS zahrnout aspekty, které obhájí použití sterilizačního filtru delší časovou periodu.
- Posoudit a zdokumentovat rizika doby použití
- Validační studie potvrzující vlastnosti filtru při delší periodě a to včetně kvality filtrátu.
- Evidovat dobu použití a kontroly že není používán déle
- Stanovit systém kontroly případně defektních filtrů (poškozené, znečištěné) a jejich vyřazení

Lyofilizace

- Lyofilizace je kritický proces z pohledu sterility a jejího zajištění
- CCS daného pracoviště má stanovit všechna kontrolní opatření, která je nutno zavést.
- Sterilizace lyofilizátoru a souvisejícího vybavení (jako jsou podnosy, opěrné kroužky pro injekční lahvičky) se má validovat a stanovená maximální doba mezi sterilizačním cyklem a použitím se má ověřit v rámci APS (MF)
- Opakovaná sterilizace se má provádět po údržbě nebo vyčištění.
- Je nutné minimalizovat zásahy operátorů zásahy operátorů.
- Lyofilizátory, do nichž se sterilizační náplně vkládají nebo z nich vykládají ručně bez ochrany bariérovou technologií, mají být sterilizovány před každým naplněním .
- U lyofilizátorů fungujících bez zásahu pracovníků musí být četnost sterilizace definována v CCS.

Lyofilizace

- Filtr používaný k zajištění integrity lyofilizátoru musí být sterilizován před každým použitím systému a výsledky testování jeho integrity musí být součástí certifikace/propouštění šarže

Důležitý požadavek

- **Transfer částečně uzavřených obalů do lyofilizátoru má vždy probíhat za podmínek třídy čistoty A** – možné využít transferové vozíky s čistým vzduchem, přenosné pracovní stanice s jednosměrným prouděním vzduchu (možné i uzavřené krabice se vzduchem kvality A přenosné přes třídu B).
- Neuzavřené lahvičky musí být v zóně A
- Nástroje používané při vkládání do lyofilizátoru a vykládání z lyofilizátoru (např. podnosy, vaky, umisťovací prostředky, pinzety) mají být sterilní.

Uzavřené systémy

- Použití uzavřených systémů může snížit riziko mikrobiální, částicové a chemické kontaminace z okolního prostředí. Uzavřené systémy musí být navrženy tak, aby snižovaly potřebu manuální manipulace a související rizika.
- Je zcela zásadní zajistit sterilitu všech povrchů uzavřených systémů používaných pro aseptické zpracování, které přicházejí do kontaktu s přípravkem.
- Propojení sterilního zařízení (např. hadiček/potrubí) použitého za koncovým sterilizujícím filtrem musí být navrženo jako aseptické spojení (např. pomocí vnitřně sterilních spojovacích prostředků).
- Musí být zavedena vhodná opatření k zajištění neporušenosti komponent používaných v aseptických spojeních – stanoveno v CCS.
- Pro účely aseptického zpracování a v případech, kdy existuje riziko potenciálního ohrožení neporušenosti systému, musí být systém umístěn do prostorů třídy A. Jakýkoliv přenos mezi prostory různých tříd musí být důkladně posouzen. Pokud se uzavřený systém otevře, musí se tak učinit v prostorech třídy čistoty odpovídající příslušným materiálům, nebo se musí provést další čistění a dezinfekce.

Systémy na jedno použití

- Systémy na jedno použití lze používat ve výrobě sterilních přípravků jako alternativu k zařízení pro opakované použití.
- Se systémy na jedno použití se pojí některá specifická rizika, nutno posoudit v CCS:
- (interakce mezi přípravkem a povrchem přicházejícím do kontaktu s přípravkem, křehká povaha systému ve srovnání s pevnými systémy na opakované použití, zvýšený počet a vyšší složitost manuálních operací, složitost sestavení, provádění zkoušek neporušenosti před použitím a po použití u sterilizujících filtrů, riziko děr a úniků, možnost ohrožení systému v bodě otevření vnějšího obalu, riziko kontaminace částicemi)
- Procesy sterilizace pro systémy na jedno použití musí být validovány.
- Pro volbu a použití těchto systémů má zásadní význam posouzení dodavatelů.
- Musí se vyhodnotit adsorpce a reaktivita přípravku s povrchy přicházejícími do kontaktu s přípravkem za procesních podmínek.
- Musí být vyhodnoceny profily extrahovatelnosti a vyluhovatelnosti pro systémy na jedno použití a veškeré dopady na jakost přípravku, musí být zachována neporušenost systémů po celou dobu zpracování za určených provozních podmínek.
- Kritické operace manuální manipulace se systémy na jedno použití, jako je sestavení a spojení, musí podléhat patřičným kontrolám a musí se ověřit během MF.

Oddíl VIII - Monitorování prostředí a procesů

- Program monitoringu musí být součástí CCS. Obvykle sem patří:
- monitoring prostředí – celková koncentrace částic,
- monitorování prostředí a pracovníků – koncentrace životaschopných částic
- teplota, relativní vlhkost a ostatní specifické charakteristiky
- simulace aseptického procesu (pouze u asepticky vyráběných přípravků)
- Výsledky monitoringu se musí využívat pro certifikaci šarže a pro periodické přezkoumání procesu nebo šetření.

Monitorování prostředí a procesů

- **Program monitoringu prostředí**
- poskytuje záruku, že čisté místnosti a zařízení s čistým vzduchem kontinuálně zajišťují prostředí patřičné čistoty vzduchu v souladu s designem a regulačními požadavky
- Je to nástroj pro detekci odchylek od limitů prostředí, které jsou podnětem k zahájení šetření a posouzení rizik pro jakost přípravku.
- Slouží pro účely stanovení komplexního programu monitoringu prostředí, včetně míst vzorkování, četnosti monitorování, metod monitorování a podmínek inkubace (např. čas, teploty, aerobní a/nebo anaerobní podmínky), se musí provést posouzení rizik.
- Kritická místa monitorování jsou definována na základě posouzení rizik, jde o místa kde by přítomnost mikroorganismů během zpracování mohla mít dopad na jakost přípravku (např. prostory třídy A, prostory aseptického zpracování a prostory třídy B, které jsou přímo na rozhraní s prostory třídy A).
- **Rutinní monitorování** čistých místností, zařízení s čistým vzduchem a pracovníků **se musí provádět za provozu během všech kritických fází zpracování,** včetně nastavení zařízení
- Ostatní charakteristiky, jako je teplota a relativní vlhkost, musí být kontrolovány v rozmezích, která odpovídají požadavkům na přípravek/zpracování/pracovníky a podporují zachování stanovených úrovní čistoty (např. třída A nebo B).

Monitorování prostředí a procesů

- Monitorování třídy A musí prokázat zachování podmínek aseptického zpracování v průběhu kritických operací. Monitorování se musí provádět v místech, která představují největší riziko kontaminace sterilních povrchů zařízení, obalů, uzávěrů a přípravku. Volba míst monitorování musí zajistit spolehlivé údaje z kritických zón.
- Metody vzorkování nesmí představovat riziko kontaminace výrobních operací.
- Pro výsledky monitorování koncentrace životaschopných částic a celkové koncentrace částic musí být stanoveny vhodné úrovně varovných a akčních limitů.

Monitorování prostředí a procesů

- Varovné limity pro třídu A (pouze celková koncentrace částic), třídu B, třídu C a třídu D musí být stanoveny tak, aby bylo možné detekovat a řešit nepříznivé trendy (např. několik událostí nebo jednotlivé události, které poukazují na zhoršenou kontrolu prostředí).
- **Monitorování trendů musí zahrnout:**
- zvyšující se počty odchylek od akčních nebo varovných limitů
- po sobě následující odchylky od varovných limitů
- pravidelné, i když ojedinělé odchylky od akčních limitů, které by mohly mít společnou příčinu (např. jednotlivé odchylky, které vždy následují po plánované preventivní údržbě)
- změny v typu mikrobiální flóry a v počtech a predominanci specifických organismů. Zvláštní pozornost se musí věnovat znovu se vyskytujícím organismům, které by mohly poukazovat na ztrátu kontroly, zhoršení čistoty nebo organismy, které se obtížně kontrolují, jako jsou např. sporulující mikroorganismy a plísně

Monitorování prostředí a procesů

- Monitorování čistých místností třídy C a D za provozu se musí provádět na základě údajů shromážděných v průběhu kvalifikace a na základě rutinních údajů, aby se umožnila efektivní analýza trendů
- Dojde-li k **překročení akčních limitů**, vyžaduje se prošetření základní příčiny a posouzení potenciálního dopadu na přípravek (včetně šarží vyrobených v době od monitorování do nahlášení) a provedení nápravných a preventivních opatření (v příslušném případě).
- Dojde-li k **překročení varovných limitů**, je povinné posouzení a následné sledování, včetně zvážení případného prošetření a/nebo nápravných opatření, aby se zabránilo veškerému dalšímu zhoršování prostředí.

Monitoring prostředí – celková koncentrace částic

- **Maximální přípustná koncentrace částic pro monitorování**

	Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti ≥ 0,5 µm/m3		Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti ≥ 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	Není předem vymezeno ([1])	29 300	Není předem vymezeno ([1])

- ([1]) Limity pro stav za provozu pro třídu D nejsou předem stanoveny, výrobce je určí na základě posouzení rizik a z rutinních údajů
- V prostorách třídy A musí probíhat monitoring kontinuálně, průtok vzduch je definován jako **(alespoň 28 l/min.)**
- Limity koncentrace částic uvedené v tabulce pro stav „za klidu“ mají být dosaženy po krátké době „vyčištění“ definované během kvalifikace (orientační hodnota: do **20 minut**) ve stavu bez přítomnosti pracovníků, po dokončení operací

Monitoring prostředí – celková koncentrace částic

- V prostorách třídy A musí monitorování částic probíhat po celou dobu kritického zpracování
- Prostory třídy A musí být monitorovány kontinuálně
- Pro prostory třídy B se doporučuje používat podobný systém, avšak četnost odebírání vzorků může být nižší. **Dojde-li k překročení varovných limitů, musí se spustit alarmy.**
- Dále se musí monitorování provádět v průběhu simulovaných operací ve vhodných intervalech. Musí být stanoveno v CCS.

Monitorování prostředí a pracovníků – koncentrace životaschopných částic

- Monitorování pracovníků musí probíhat na základě posouzení rizik, které musí hodnotit místa, typ a četnost monitorování na základě prováděných činností a blízkosti ke kritickým zónám. Musí se provádět mikrobiální monitorování pracovníků v prostorech třídy A a B.
- Zavedená monitorovací opatření musí být zdůvodněna v CCS.
- Monitorování musí zahrnovat odběr vzorků od pracovníků v pravidelných intervalech během procesu. Zvláštní pozornost se musí věnovat monitorování pracovníků po jejich účasti na kritických zásazích (minimálně rukavice, ale může se vyžadovat i monitorování dalších částí obleku, jak u daného procesu přichází v úvahu) a při každém odchodu z čisté místnosti třídy B (rukavice a oblek).
- V případě, že se po kritických zásazích provádí monitorování rukavic nebo obleků, musí se před pokračováním v činnosti vyměnit.
- Mikroorganismy detekované v prostorech třídy A a B musí být identifikovány na úroveň druhu a musí být vyhodnocen potenciální dopad takových mikroorganismů na jakost přípravku (v každé dotčené šarži) a celkový stav kontroly. Jako součást CCS se v příslušném případě musí zvážit identifikace mikroorganismů detekovaných v prostorech třídy C a D.

Monitorování prostředí a pracovníků – koncentrace životaschopných částic

- **Maximální akční limity pro kontaminaci životaschopnými částicemi**

Třída čistoty	Vzorek vzduchu CFU/m3	Spadové misky (prům. 90 mm) CFU/4hod.	Kontaktní desky (prům. 55 mm), CFU/deska	Otisk rukavice, se zahrnutím všech 5 prstů na obou rukách CFU/rukavice
A	Žádný růst			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- **Spadové misky musí být exponovány v A,B po dobu trvání operací, max. 4 hod, pak výměna**
- **V C a D musí doba expozice vycházet z PQS**
- **Mikroorganismy detekované v prostorech třídy A a B se mají identifikovat na úrovni druhu.**
- Rovněž je třeba zvážit identifikaci mikroorganismů zjištěných v prostorech třídy C a D

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- **Simulace aseptického procesu (APS/MF): jedná se o simulaci celého aseptického výrobního procesu s cílem ověřit schopnost procesu zajistit sterilitu přípravku (zabránit kontaminaci během výroby)**
- APS zahrnuje veškeré aseptické operace související s rutinní výrobou (sestavení zařízení, formulace, plnění, lyofilizace a uzavření obalů)

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

Živné médium:

- Živné médium (živná půda) – jedná se o sterilní náhradu vlastního přípravku
- Příprava buď vlastní nebo se využívá kupovaných médií. Selektivita by měla být nízká (zachycení velkého počtu mikroorganizmů)
- Při výběru se musí zohlednit schopnost média imitovat fyzikální charakteristiky přípravku vyhodnocené jako možné riziko pro sterilitu přípravku v průběhu aseptického procesu.
- Je nutné ověřit růstové vlastnosti půdy na začátku před použitím a na konci ze vzorků vyhodnoceného MF

- Živné médium – nejčastěji TSB (trypton soja broth)
- Lékopisem předepsané MO:

Aerobní bakterie *Staphylococcus aureus , Bacillus subtilis , Pseudomonas aeruginosa*

Houby *Candida albicans , Aspergillus niger*

Přidají se Anaerobní bakterie *Clostridium sporogenes*

a izoláty z MB monitoringu (výrobce musí mít stanoveno z mikrobiologického monitorování)

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- APS musí zohledňovat aseptické manipulace a zásahy, k nimž dochází v průběhu normální výroby, i scénáře nejhorších případů, dále pak:
- Obvyklé a nápravné zásahy typické pro rutinní proces se musí provádět takovým způsobem a v takové četnosti, jež se podobají způsobu a četnosti v průběhu běžného aseptického procesu
- Zahrnutí zásahů a jejich četnost v simulaci aseptického procesu musí vycházet z posouzených rizik pro sterilitu přípravku

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

Při tvorbě plánu APS se musí zvážit tyto prvky:

- identifikace podmínek nejhorších případů, jako je velikost obalu a rychlost linky, a jejich dopad na daný proces,
- stanovení reprezentativních velikostí kombinací obal/uzávěr, jež se mají použít pro validaci,
- stanovení maximálních povolených udržovacích dob u přípravků a zařízení exponovaných v průběhu aseptického procesu,
- stanovení objemu plněného do obalu, který má být postačující k zajištění toho, že médium přijde do kontaktu se vším zařízením a povrchy komponent, jež by mohly přípravek přímo kontaminovat. Použitý objem musí poskytovat dostatečný prostor nad hladinou, aby se podpořil potenciální mikrobiální růst a zajistila se možnost detekce zákalu v průběhu kontroly,
- nahrazení jakéhokoliv inertního plynu použitého v běžném aseptickém výrobním procesu vzduchem s výjimkou případů, kdy se jedná o anaerobní simulaci,
- zvolené živné médium musí být schopné zajistit růst určené skupiny referenčních mikroorganismů, jak je popsáno v příslušném lékopisu, a vhodných reprezentativních lokálních izolátů,
- metoda detekce mikrobiální kontaminace musí být odborně zdůvodněna, aby se zajistilo, že kontaminace je spolehlivě detekována,

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- simulace procesu musí být **dostatečně dlouhá**, aby představovala zátěžový test pro proces, operátory provádějící zásahy, změny směn a vhodnost prostředí, kde zpracování probíhá,
- pokud výrobce pracuje na různé nebo rozšířené **směny**, musí se simulace aseptického procesu navrhnout tak, aby podchycovala faktory, jež jsou specifické pro směny, které by mohly představovat riziko pro sterilitu přípravku,
- musí se zajistit **simulace běžných přerušení aseptické výroby**, kdy je proces v nečinnosti (např. změna směn, plnění zásobníků, vnesení dalšího zařízení),
- zajištění toho, že **monitoring** prostředí bude probíhat tak, **jak se vyžaduje pro rutinní výrobu**, a po celou dobu trvání simulace procesu,
- pokud probíhá **kampaňová výroba**, provedení APS musí nasimulovat rizika související jak se začátkem kampaně a s jejím koncem, a prokázání, že doba trvání kampaně nepředstavuje žádné riziko,
- **u sterilních léčivých látek** musí být velikost šarže dostatečná k tomu, aby byla reprezentativní pro běžný provoz, simulovala operaci v nejhorším případě a zahrnula všechny povrchy, které mohou přijít do kontaktu se sterilním přípravkem.

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- **APS provádím – na min. 3. šaržích (musí pokrýt všechny pracovní směny):**
- V rámci počáteční validace
- Po každé významné modifikaci operačních postupů, výrobních prostor, rozvodů nebo zařízení
- Na základě změny v procesu, počtu směn nebo počtu pracovníků nebo po hlavní odstávce).
- **Pravidelná revalidace:** 2x ročně (přibližně 1x6M) pro každý aseptický proces, každou plnicí linku a každou směnu.
- Každý operátor se musí zúčastnit minimálně jedné úspěšné simulace aseptického procesu ročně.
- APS se zváží po poslední šarži před odstávkou, před dlouhými obdobími nečinnosti nebo před vyřazením linky z provozu, nebo jejím přemístěním

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- **Manuální aseptické operace** (např. aseptická příprava nebo plnění):

- **Počáteční validace zohlední:**
  - každý typ obalu
  - uzávěr obalu
  - sled zařízení
  - každý operátor minimálně 3 po sobě následujících úspěšných APS

- **Revalidace:**
  - 1x6M pro každého operátora
  - Velikost šarže odpovídá běžnému procesu aseptické výroby

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- Odůvodnění počtu jednotek určených k plnění musí být podchyceno v CCS
- Obvykle se musí naplnit minimálně 5 000 až 10 000 jednotek.
- U malých šarží (např. pod 5 000 jednotek) musí počet obalů pro simulaci aseptického procesu odpovídat alespoň velikosti výrobní šarže
- U naplněných obalů je nutné zajistit kontakt média se všemi vnitřními povrchy obalu.
- Zlikvidované jednotky během APS , které nejsou musí být srovnatelné s jednotkami likvidovanými při běžném plnění.
- V žádném případě nelze během zásahu při „media fill“ odstranit více jednotek, než by bylo odstraněno během běžného výrobního cyklu.

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- Naplněné jednotky musí být inkubovány v čirém obalu, aby se zajistila optická detekce mikrobiálního růstu.
- Pokud obaly nejsou čiré, lze je nahradit jinými čirými obaly identické konfigurace, aby se napomohlo detekci kontaminace.
- Mikroorganismy izolované z kontaminovaných jednotek musí být identifikovány na úroveň druhu, je-li to možné, aby se napomohlo stanovení pravděpodobného zdroje daného kontaminantu.
- Inkubaci je nutno provést bez zbytečné prodlevy, aby se dosáhlo nejlepšího možného záchytu potenciální kontaminace.
- Volba podmínek a doby inkubace se musí odborně zdůvodnit a zvalidovat, aby se zajistila patřičná úroveň citlivosti detekce mikrobiální kontaminace

Simulace aseptického procesu (MF) - lyofilizace

- **Simulace procesu lyofilizace** musí imitovat veškeré aspekty daného procesu s výjimkou těch, jež by mohly ovlivnit životaschopnost nebo záchyt kontaminantů. Při stanovení návrhu APS se musí zvážit nejhorší případ:
- použití vzduchu pro zrušení vakua namísto dusíku nebo jiných procesních plynů
- využití maximálního intervalu mezi sterilizací lyofilizátoru a jeho použitím
- využití maximální doby mezi filtrací a lyofilizací
- kvantitativní aspekty scénářů nejhoršího případu, např. vkládání nejvyššího počtu podnosů, využití nejdelší doby vkládání, při němž je komora otevřena vůči okolnímu prostředí

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- **Odečet výsledků:**
- Kontrolu jednotek musí provádět pracovníci, kteří absolvovali patřičné školení a disponují kvalifikací pro detekci mikrobiologické kontaminace.
- Podmínky kontroly musí usnadňovat identifikaci jakékoliv mikrobiální kontaminace.
- Kromě toho se vzorky naplněných jednotek musí podrobit pozitivní kontrole inokulací s vhodnou škálou referenčních organismů a patřičně reprezentativními lokálními izoláty.
- **Cílem je nulový růst!**

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- **Jakákoliv kontaminovaná jednotka se musí považovat za neúspěšnou APS a musí být přijata tato opatření:**
- prošetření s cílem stanovit nejpravděpodobnější základní příčinu
- určení a provedení patřičných nápravných opatření
- musí se uskutečnit minimálně 3 úspěšné po sobě následujících úspěšných APS, aby se prokázalo, že proces je opět pod kontrolou
- musí se provést urychlené přezkoumání veškerých odpovídajících záznamů vztahujících se k aseptické výrobě od poslední úspěšné APS.

Simulace aseptického procesu (Media Fill)

- Výsledek tohoto přezkoumání musí zahrnovat posouzení rizik možného porušení sterility u šarží vyrobených od poslední úspěšné simulace aseptického procesu. Kromě toho se musí do rozsahu šetření zahrnout všechny ostatní šarže nepropuštěné na trh. Veškerá rozhodnutí týkající se stavu jejich propuštění musí zohlednit výsledek prošetření
- Všechny přípravky, které byly vyrobeny na lince po neúspěšné simulaci procesu, se musí dát do karantény až do úspěšného vyřešení neúspěšné simulace procesu.
- Do rozsahu šetření je třeba zahrnout všechny ostatní šarže nepropuštěné na trh.
- **Výrobu lze obnovit teprve po dokončení úspěšné revalidace.**

Oddíl IX – Kontrola jakosti (QC)

- **Základní požadavky:**
- **Pracovníci:**
- Jsou patřičně proškoleni a disponují odpovídajícími zkušenostmi v oblasti mikrobiologie, zabezpečení sterility a znalostmi procesů na podporu designu výrobních činností, režimu monitoringu prostředí a jakéhokoliv šetření vyhodnocujícího dopady událostí mikrobiologicky souvisejících s bezpečností sterilního přípravku.
- **Specifikace:**
- Suroviny, komponenty a přípravky musí zahrnovat požadavky na limity mikroorganismů, částic a endotoxinů/pyrogenů, pokud tato potřeba vyplynula z údajů z monitorování a CCS.
- **Stanovení biologické zátěže:**
- Se musí provádět u každé šarže jak pro asepticky plněné přípravky, tak pro terminálně sterilizované přípravky.
- Výsledky musí být zohledněny v rámci závěrečného přezkoumání šarže.
- Musí být stanoveny limity pro biologickou zátěž bezprostředně před koncovým sterilizujícím filtrem nebo procesem terminální sterilizace.

Kontrola jakosti (QC)

- **Zkouška sterility** konečného přípravku musí být validována pro dotčený přípravek.
- **Tato zkouška je pouze posledním krokem ve sledu kritických kontrolních opatření, jimiž je zajišťována sterilita!**

- **Testování sterility se provádí u:**

- Přípravků, které byly plněny asepticky, musí vzorky zahrnovat obaly naplněné na začátku a na konci šarže. Odběr dalších vzorků (např. po kritických zásazích) musí být zvážen s ohledem na rizika.
- U přípravků, které byly sterilizovány teplem v konečných obalech, musí být odebrané vzorky reprezentativní pro místa nejhorších případů (např. potenciálně nejchladnější nebo nejpomaleji zahřívaná část každé náplně).
- V případě, že jsou výsledkem výrobního procesu dílčí šarže (např. u terminálně sterilizovaných přípravků), se musí z každé dílčí šarže odebrat vzorky a u každé dílčí šarže musí být provedena zkouška sterility.

Kontrola jakosti (QC)

- Není-li možné získat výsledek zkoušky sterility před propuštěním, protože doba použitelnosti přípravku je příliš krátká, musí se odborně zdůvodnit a zdokumentovat další kontroly a monitorování procesu.
- Média používaná pro zkoušení přípravku - musí před použitím otestovat z hlediska kontroly jakosti v souladu s příslušným lékopisem.
- Média používaná pro monitoring prostředí a APS - musí být před použitím otestována na růstové vlastnosti, a to s použitím odborně zdůvodněné a určené skupiny referenčních mikroorganismů a se zahrnutím patřičně reprezentativních lokálních izolátů.
- Údaje z monitoringu prostředí a údaje o trendech generované pro klasifikované prostory musí být přezkoumávány v rámci certifikace/propouštění šarže přípravku.
- Pokud se ve výrobě používají rychlé a automatizované mikrobiologické metody, musí se tyto metody validovat pro dotčené přípravky nebo procesy.

Děkuji za pozornost