

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

Mgr. Jiří Dobiaš



# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

Prováděcí nařízení (EU) 2025/2091, SVP pro VLP, PŘÍLOHA I - STERILNÍ PŘÍPRAVKY A ASEPTICKÁ VÝROBA, ODDÍL II – OBECNÉ ZÁSADY:

II.3 Výrobce musí **vypracovat** a **zavést do praxe** v místě výroby strategii kontroly kontaminace. (CCS – *Contamination Control Strategy*)

Cílem CCS je zabránit kontaminaci tím, že se **identifikují veškeré kritické kontrolní body** a **posoudí se efektivita všech kontrol** (designových, procedurálních, technických i organizačních) a **monitorovacích opatření**, jež byla přijata za účelem řízení rizik.

Efektivita CCS musí být **pravidelně přezkoumávána** a v příslušném případě aktualizována a strategie musí být rovněž stimulem neustálého zlepšování výrobních a kontrolních metod.

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

II.4 CCS zahrnuje řadu vzájemně souvisejících **opatření**, která se obvykle **posuzují, kontrolují a monitorují individuálně**, nicméně jejich **souhrnná efektivita se posuzuje společně**.

II.5 Vývoj CCS vyžaduje důkladné technické a procesní znalosti. Potenciální zdroje kontaminace lze přičítat produktům mikrobiálního a buněčného rozkladu (např. pyrogen, endotoxin) i částicím (např. skleněné a jiné viditelné a neviditelné částice).

*Doporučení: CCS dle PŘÍLOHY I primárně řeší riziko kontaminace mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny.*

*Doporučuji zde rovnou vyhodnotit i rizika křížové kontaminace.*

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

**Prvky, které se musí v rámci CCS zvažovat, musí zahrnovat mimo jiné následující:**

- **design výrobního závodu i procesů, včetně související dokumentace,**
- **prostory a zařízení,**
- **pracovníci,**
- **média,**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

- **kontroly surovin, včetně průběžných výrobních kontrol,**
- **obaly a uzávěry přípravků,**
- **schválení dodavatelů klíčových komponent a poskytovatelů kritických služeb,**
- **řízení externě zajišťovaných činností a dostupnost/předávání kritických informací mezi jednotlivými stranami,**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

- **validace procesů**, včetně validace procesů sterilizace,
- **preventivní údržba**: údržba zařízení, médií a prostorů (plánovaná i neplánovaná údržba) s cílem minimalizovat riziko kontaminace,
- **čistění a dezinfekce**,

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

- systémy **monitorování**, včetně posouzení proveditelnosti zavedení odborně podložených alternativních metod, které optimalizují detekci kontaminace prostředí,
- mechanismy **prevence**: analýza trendů, podrobné šetření, stanovení základní příčiny, nápravná a preventivní opatření a potřeba komplexních nástrojů šetření,
- **neustálé zlepšování** vycházející z informací získaných z výše uvedených prvků.

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

11.6 **Změny** v zavedených systémech se musí posuzovat z hlediska jakéhokoliv **dopadu na CCS před implementací a po implementaci.**

*Doporučení: Přezkoumání CCS by mělo být prováděno také při šetření odchylek souvisejících s kontaminací, nevyhovujících nálezů z monitoringu či simulace aseptického procesu („media fill“).*

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

**NEZAPOMENOUT DO CCS ZAHRNOUT I VYHODNOCENÍ OBLASTÍ, U KTERÝCH TO PN (EU) 2025/2091 VÝSLOVNĚ UVÁDÍ (POKUD SE DANÉ VÝROBY TÝKAJÍ), NAPŘ:**

**III.1.4 Bariérové systémy s omezeným přístupem (RABS) nebo izolátory** mohou minimalizovat mikrobiální kontaminaci pojící se s přímými zásahy člověka v kritické zóně. **Jejich použití se proto považuje za součást strategie kontroly kontaminace; použití alternativních přístupů se musí odůvodnit.**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

III.1.15 Mezi čisté místnosti a/nebo mezi izolátory a jejich pozadí musí být umístěny indikátory rozdílů tlaku vzduchu. **Ve strategii kontroly kontaminace musí být zváženy nastavené hodnoty rozdílů tlaku vzduchu a jejich kritičnost.** Rozdíly tlaku vzduchu identifikované jako kritické musí být nepřetržitě monitorovány a zaznamenávány. ... **Pokud jsou nastaveny prodlevy alarmu, musí být posouzeny a odůvodněny.**  
...

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

III.3.3 Prostředí pozadí izolátorů nebo RABS musí zajišťovat minimalizaci rizika přenosu kontaminace.

a) Požadavky na izolátory:

— **Rozhodnutí o klasifikaci zázemí musí vycházet z posouzení rizik a musí být odůvodněno ve strategii kontroly kontaminace.** Prostředí pozadí otevřených izolátorů musí v zásadě splňovat minimálně požadavky na třídu C, přičemž pozadí uzavřených izolátorů musí splňovat minimálně podmínky třídy D.

— **Klíčové aspekty, které se musí zohlednit při posouzení rizik pro strategii kontroly kontaminace izolátoru,** musí zahrnovat program biologické dekontaminace, rozsah automatizace, dopad manipulací s rukavicemi, jež by mohly potenciálně ohrozit ochranu prvního vzduchu v kritických bodech procesu, dopad potenciální ztráty neporušenosti bariéry/rukavic, používané přenosové mechanismy a činnosti, jako je nastavení nebo údržba, které si mohou vyžádat otevření dveří před závěrečnou biologickou dekontaminací izolátoru. **Jsou-li identifikována další rizika pro proces, musí se zavést vyšší třída pozadí, není-li to ve strategii kontroly kontaminace řádně odůvodněno.**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

III.3.4 Materiály použité pro rukavicové systémy (pro izolátory i pro RABS) musí vykazovat odpovídající mechanickou i chemickou rezistenci. **Četnost výměny rukavic musí být stanovena ve strategii kontroly kontaminace.**

III.4.4 Tabulka 1 Maximální přípustná celková koncentrace částic pro klasifikaci čistých místností - **V příslušném případě lze v souladu se strategií kontroly kontaminace nebo historickými trendy zvážit klasifikaci zahrnující částice o velikosti 5  $\mu\text{m}$ .**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

III.4.6 ...Systémy jednosměrného proudění vzduchu musí zajišťovat **homogenní rychlost proudění vzduchu v rozmezí od 0,36 do 0,54 m/s (doporučená hodnota) na pracovní pozici, není-li ve strategii kontroly kontaminace odborně zdůvodněno jinak. ...**

III.4.8 ...zkouška rychlosti vzduchu: tato zkouška se vyžaduje pro plnicí zóny, do nichž je přiváděn jednosměrně proudící vzduch (např. při plnění terminálně sterilizovaných přípravků nebo v pozadí prostorů třídy A a RABS). **U prostorů třídy B, C a D se zkouška rychlosti vzduchu musí provádět podle posouzení rizik zdokumentovaného ve strategii kontroly kontaminace.. ...**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

III.5.3 Dezinfekční prostředky a detergenty používané v prostorech třídy A a B musí být před použitím sterilní. **Na dezinfekční prostředky používané v prostorech třídy C a D se může rovněž vztahovat požadavek na sterilitu, pokud je to považováno za vhodné ve strategii kontroly kontaminace. ...**

V.1.1 Povaha a rozsah kontrol uplatňovaných na systémy médií musí odpovídat riziku pro jakost přípravku, které se s daným médiem pojí. **Dopad média na jakost přípravku musí být stanoven prostřednictvím posouzení rizik a zdokumentován ve strategii kontroly kontaminace.**

...

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

V.2.7 Programy vzorkování musí vycházet z údajů z kvalifikace, zohledňovat místa vzorkování potenciálních nejhorších případů a zajistit, že **každý den bude zahrnut alespoň jeden reprezentativní vzorek vody, která se používá pro výrobní procesy, a veškeré další požadavky, které mohou být nezbytné v souladu se strategií kontroly kontaminace. ...**

VI.9 ...**Elektronická zařízení používaná v čistých místnostech**, např. mobilní telefony a tablety, které poskytne výrobce výhradně pro použití v čistých místnostech, mohou být přípustná, pokud jsou vhodně navržena tak, aby je bylo možné vyčistit a vydezinfikovat v míře úměrné třídě, v níž se používají. **Používání a dezinfekce takových zařízení se musí zahrnout do strategie kontroly kontaminace. ...**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

VII.1.1 Odchylně od prostředí třídy C stanoveného výše může ve výjimečných případech, např. pokud výrobní proces zahrnuje tvorbu prášku/prachu, jíž nelze přiměřenými prostředky zabránit, příprava přípravků pro terminální sterilizaci probíhat v prostředí třídy D. **Pro zavedení třídy D v tomto výjimečném případě je výrobce povinen provést posouzení rizik a uplatnit vhodná opatření, aby zajistil, že nedojde k negativnímu dopadu na jakost přípravku. To musí být zdokumentováno ve strategii kontroly kontaminace. ...**

VII.2.1 Aseptický proces musí být zdokumentován ve strategii kontroly kontaminace....

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

VII.2.2 **Opatření k minimalizaci kontaminace mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částicemi musí být popsána ve strategii kontroly kontaminace** a musí být implementována během přípravy aseptického prostředí, během všech fází zpracování (včetně fází před sterilizací nerozplněného přípravku a po ní) a do doby uzavření přípravku v konečném obalu. ....

VII.4.1.6 ...Tepelné sterilizační cykly se musí revalidovat minimálně jednou ročně pro uspořádání náplně, která jsou považována za nejhorší případy. **Ostatní uspořádání náplně se musí validovat v náležitě četnosti odůvodněné ve strategii kontroly kontaminace.** ....

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

**VII.4.7.2 ...Vzhledem k možným dalším rizikům procesu sterilní filtrace oproti jiným postupům sterilizace musí být v rámci celkové strategie kontroly kontaminace zváženo použití další filtrace přes sterilní sterilizující filtr, a to co nejbližší k bodu plnění.**

**VII.4.7.17 V případě, že je ve strategii kontroly kontaminace řádně odůvodněna a zvalidována kampaňová výroba přípravku, musí výrobce:...**

(Form-Fill-Seal -VII.5.2, VII.5.5, Blow-Fill-Seal - VII.6.10)

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

VII.7.1 ...Zejména zařízení pro lyofilizaci a související procesy musí být navrženy tak, aby se zajistilo, že sterilita přípravku nebo materiálu zůstane během lyofilizace zachována tím, že se zabrání kontaminaci mikroorganismy a částicemi mezi plněním přípravků k lyofilizaci a dokončením procesu lyofilizace. **Kontrolní opatření musí být součástí strategie kontroly kontaminace.**

VII.7.3 ...**U lyofilizátorů, do nichž se náplně vkládají a vykládají se z nich automatickými systémy nebo které jsou chráněny uzavřenými bariérovými systémy, musí být četnost sterilizace odůvodněna a zdokumentována v rámci strategie kontroly kontaminace.**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

VII.8.3 Musí být zavedena vhodná opatření k zajištění neporušenosti komponent používaných v aseptických spojeních. **Prostředky, jimiž je toto dosaženo, se musí stanovit a podchytit ve strategii kontroly kontaminace.** Zejména, jestliže existuje riziko ohrožení sterility přípravku, musí být zváženo vhodné zkoušení neporušenosti systému....

VII.9.2 Se systémy na jedno použití se pojí některá specifická rizika, která musí být posouzena v rámci strategie kontroly kontaminace a mezi něž mimo jiné patří:...

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

VIII.1.1 Každé pracoviště musí mít **program monitorování prostředí a procesů pro monitorování kontrol určených k minimalizaci rizika mikrobiální a částicové kontaminace**. Tento program, který tvoří součástí celkové strategie kontroly kontaminace...

VIII.2.6 ...**Akční limity pro maximální celkovou koncentraci částic** jsou popsány v tabulce 5 a **akční limity pro maximální koncentraci životaschopných částic** jsou popsány v tabulce 6. **S ohledem na údaje z trendů, povahu procesu nebo požadavky strategie kontroly kontaminace však mohou být vyžadovány přísnější akční limity. ...**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

VIII.3.7 ...V příslušném případě se musí zvážit **zvýšené monitorování životaschopných částic**, aby se zajistilo komplexní monitorování procesu. Dále se musí monitorování provádět **v průběhu simulovaných operací ve vhodných intervalech**. **Stanovený přístup je součástí strategie kontroly kontaminace.**

VIII.4.1 ...Použitá **metoda vzorkování se musí odůvodnit ve strategii kontroly kontaminace** a musí se u ní prokázat, že nemá škodlivý vliv na proudění vzduchu v prostorech třídy A a B.....

VIII.4.2 ...Pokud se jedná o **operace, jež jsou ze své povahy manuální** (např. aseptická příprava nebo plnění), musí se klást zvýšený důraz na mikrobiální monitorování obleků a **zavedená monitorovací opatření musí být zdůvodněna ve strategii kontroly kontaminace.**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

VIII.4.8 ...Jako součást strategie kontroly kontaminace se v příslušném případě musí zvážit identifikace mikroorganismů detekovaných v prostorech třídy C a D ...

VIII.5.9 **Počet zpracovaných (naplněných) jednotek v simulaci aseptického procesu** musí postačovat k tomu, aby bylo možné efektivně nasimulovat všechny činnosti, které jsou pro daný proces aseptické výroby reprezentativní. **Odůvodnění počtu jednotek určených k plnění musí být podchyceno ve strategii kontroly kontaminace....**

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

**IX.2 Specifikace** surovin, komponent a přípravků musí zahrnovat **požadavky na limity mikroorganismů, částic a endotoxinů/pyrogenů, pokud tato potřeba vyplynula z údajů z monitorování a z celkové strategie kontroly kontaminace.**

**III.1.2 V rámci strategie kontroly kontaminace** musí být **stupeň kontroly prostředí zaměřené na částicovou a mikrobiologickou kontaminaci výrobních prostor přizpůsoben léčivé látce, meziprojektu nebo konečnému přípravku a fázi výroby**, přičemž se musí pamatovat na potenciální míru kontaminace výchozích materiálů a příslušná rizika pro daný přípravek. ...

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

## OBECNÁ DOPORUČENÍ K DOKUMENTACI CCS

- ④ **Nevydávat CCS jako formální dokument pouze pro účel doložení jeho existence kontrolám.** Využít jej dle plánovaného účelu jako příležitost sumarizovat přehledně na jednom místě hlavní opěrné body strategie výrobce v oblasti kontroly kontaminace, kterou výrobce sterilních léčiv musí tak jako tak mít, aby měl proces pod kontrolou.
- ④ **Nezapomenout zahrnout všechny důležité oblasti a aspekty, ale přehledně a stručně** – tj. uvést **základní princip**, jak je daná oblast řešena a detaily obsažené v jiných relevantních dokumentech řešit kvalitním **odkazem na příslušné dokumenty**. Spíše se zaměřit na **konkrétní souvislosti** – co z toho plyne, jaký je závěr, jaká jsou související rizika a jak byla ošetřena.

# Strategie kontroly kontaminace (CCS)

## OBECNÁ DOPORUČENÍ K DOKUMENTACI CCS

- Ⓞ Nepopisovat systém jen jak by měl ideálně vypadat - nezapomenout **vždy uvést také právě ty body, kde je stav odlišný od běžného požadavku** nebo jsou nějakým jiným způsobem **problematické** a popsat u nich jaké jsou závěry vyhodnocení, jaká jsou související rizika a jak byla ošetřena (buť dočasně, provizorně), jaké jsou možnosti a plán změny stavu do budoucna.

To dokládá, že výrobce o nich ví a že je má pod kontrolou.

Děkuji za pozornost!

