

příloha č. 1

LEK-17 verze 1 Příprava sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních

REŠERŠE

Níže je uvedena rešerše doporučujícího dokumentu pro požadavky a zásady pro čisté prostory a pro prostory výroby léčiv v nich:

Pokyn je vydáván na základě a v souladu na základě a v souladu s ustanovením § 79 odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon č. 378/2007 Sb.“), a v souladu s Rezolucí Rady Evropy CM/Res(2016)1, o požadavcích na zajištění jakosti a bezpečnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárnách pro zvláštní potřeby pacientů.

Určuje specifické požadavky správné praxe při přípravě sterilních léčivých přípravků, které doplňují požadavky vyhlášky č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi.

Správná praxe přípravy sterilních léčivých přípravků předpokládá, že příprava probíhá v kontrolovaném prostředí čistých prostorů, za použití zavedených postupů založených na jistění kvality. Stav podmínek prostředí v čistých prostorech a dodržení postupů je nutno průběžně sledovat a kontrolovat takovým způsobem, aby bylo možné stav podmínek přípravy efektivně průběžně hodnotit.

Kvalifikace a klasifikace čistých prostorů a zařízení

Pro minimalizaci rizika kontaminace přípravku nebo materiálů, s nimiž se při přípravě sterilních léčivých přípravků zachází, je nezbytné každou činnost související s přípravou provádět v prostředí s dostatečnou čistotou.

Způsob posouzení úrovně čistoty vzduchu podle specifikací čistého prostoru nebo zařízení s čistým vzduchem měřením celkové koncentrace částic se nazývá klasifikace čistých prostorů a je součástí kvalifikace. Úroveň čistoty prostředí se klasifikuje jako prostory s definovanou třídou čistoty A, B, C, D.

V projektu je počítáno s čistotou A/C a D.

Požadavky na třídu čistoty pro prostory, v nichž probíhá příprava sterilních léčivých přípravků, definuje § 5 vyhlášky č. 84/2008 Sb.

Čisté prostory a příslušné řízené prostředí, má být jasně odlišena od průběžného monitorování prostředí za provozních podmínek, viz dále.

Tabulka č. 1 Klasifikace čistých prostorů

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic o velikosti $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximální přípustný počet částic o velikosti $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Za klidu	Za provozu	Za klidu	Za provozu
A	3 520	3 520	20	20
B	3 520	352 000	29	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	nedefinováno ^(a)	29 000	nedefinováno ^(a)

^(a) Požadavky a limity pro prostory této třídy čistoty jsou závislé na povaze prováděných činností.

Kvalifikace čistých prostorů a zařízení s čistým vzduchem má zahrnovat následující:

- zkoušení netěsností a integrity instalovaného filtračního systému
- zkoušku proudění vzduchu – objem a rychlost
- zkoušku rozdílu tlaku vzduchu
- zkoušku a vizualizaci směru proudění vzduchu
- stanovení mikrobiální kontaminace přenášené vzduchem a na površích
- zkoušku měření teplot
- zkoušku relativní vlhkosti
- zkoušku regenerace
- zkoušku netěsností uzavřeného systému (izolátor)

V rámci kvalifikace čistých prostorů by měla být stanovena úroveň mikrobiální kontaminace čistých prostorů. Maximální limity mikrobiální kontaminace v jednotlivých třídách čistoty jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Tabulka č. 2 Maximální přípustná úroveň mikrobiální kontaminace

Třída čistoty	Vzorek vzduchu CFU/m ³	Spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod ^(a)	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska
A	bez růstu	bez růstu	bez růstu
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

^(a) Spadové misky mají být exponovány po dobu trvání operací (přípravy), mají se měnit maximálně po 4 hodinách. Doba expozice má reflektovat výtěžnost a neměla by umožnit vysychání použitého média.

V souladu s požadavky vyhlášky č. 84/2008 Sb. se čisté prostory a zařízení s čistým vzduchem **rekvalifikují** vždy nejméně 1× ročně, a to do 12 měsíců od předchozí (re)kvalifikace.

Rekvalifikace se zpravidla provádí v rozsahu operační kvalifikace, měla by zahrnovat minimálně následující:

- stanovení počtu částic v kvalifikovaných prostorech (klasifikace)

- kontrolu integrity HEPA filtrů (defektoskopie)
- měření objemu proudění vzduchu (stanovení vzduchového výkonu větraného prostoru)
- ověření rozdílu tlaku vzduchu mezi prostory
- zkoušku rychlosti a rovnoměrnosti proudění vzduchu, nebo zkoušku regenerace (u tříd čistoty bez jednosměrného proudění vzduchu)
- u izolátorů má být provedena také kontrola integrity izolátoru a kontrola funkčnosti alarmu

Vzduchotechnika

Přívod vzduchu do čistých prostorů zajišťuje centrální klimatizační jednotka s celkovou úpravou přiváděného vzduchu. Největší důraz je kladen na čistotu přiváděného vzduchu, kterou zajišťuje třístupňová filtrace s koncovým HEPA filtrem. Celkový průtok vzduchu je navržen především s ohledem na zajištění požadovaného počtu výměn vzduchu v místnostech, na odvod tepelných zisků, vlhkosti, nečistot, a na pokrytí technologických odtahů.

Vzduch neproudí do prostorů vyšší třídy čistoty z méně čistých prostorů, které by mohly být zdrojem kontaminace, má být proudění vzduchu v čistých prostorech a zónách graficky znázorněno.

V projektu je zajištěn požadovaný počet výměn vzduchu v místnostech, odvod tepelných zisků dochlazením v rámci stávající jednotky, úpravy vlhkosti, odstranění nečistot, a pokrytí technologických odtahů prokládacích boxů. Zregulováním VZT je zajištěno, že vzduch neproudí do prostorů vyšší třídy čistoty z méně čistých prostorů.

Podmínky odpovídající požadavkům na třídu čistoty A lze zajistit vzduchotechnickými systémy s jednosměrným (laminárním) prouděním vzduchu. Laminární pole mohou být vytvořena ze vzduchotechnických prvků instalovaných volně v místnosti se zástěnou po obvodu nebo jsou konstruována jako otevřené či uzavřené boxy. Systémy jednosměrného proudění vzduchu mají zajišťovat homogenní rychlost proudění vzduchu

V projektu je zajištěno osazení prokládacích boxů s vzduchotechnickým systémem s jednosměrným (laminárním) prouděním vzduchu.

Mezi přilehlými prostory s odlišnou třídou čistoty vzduchu by měla být zpravidla tlaková diference minimálně 10 Pa. Mělo by být provedeno hodnocení nastavených tlakových diferencí a určena jejich kritičnost. Rozdíly tlaku vzduchu určené jako kriticky významné mají být monitorovány a zaznamenávány nepřetržitě. Ostatní rozdíly tlaku vzduchu mají být monitorovány a zaznamenávány v pravidelných intervalech.

Doporučení týkající se směru proudění vzduchu a tlakového spádu lze upravovat v případě prostorů, kde se manipuluje s nebezpečnými látkami (např. cytotoxickými), z důvodu ochrany navazujících prostorů před kontaminací. Současně je však třeba dodržet všechna opatření, která zamezují kontaminaci léčivého přípravku (např. vhodnou kvalitou vzduchu v pozadí, přetlakem uzavřených vstupů). Příprava cytostatik a přípravků pro genovou terapii, kde je zásadní požadavek na izolaci přípravku, má být prováděna v podtlakovém izolátoru s odtahem filtrovaného vzduchu mimo prostory.

Čisté prostory

Jako čisté prostory se označují prostory s definovanými standardy koncentrace částic a mikrobiologické čistoty, které jsou navrženy, udržované a kontrolované tak, aby se zabránilo kontaminaci léčivých přípravků částicemi a mikroorganismy. Tyto prostory musí být konstruovány a využívány takovým způsobem, aby se do nich z vnějšího prostředí minimum částic vnášelo, a uvnitř prostoru se minimum částic vytvářelo a usazovalo. Má do nich být přiváděn vzduch, který prošel přes filtry s vysokou účinností zachycení částic, jako jsou HEPA filtry.

V projektu je zajištěno přivedení vzduch, který prošel přes HEPA filtry s vysokou účinností zachycení částic.

Požadavky na konstrukci čistých prostorů

- V čistých prostorech mají být všechny povrchy hladké, nepropustné a neporušené, aby se minimalizovalo uvolňování nebo kumulace částic a mikroorganismů.
- Materiály použité v čistých prostorech pro stavbu místností i materiály, z nichž je zhotoveno vybavení čistých prostorů, je třeba volit tak, aby generovaly minimum částic a aby bylo možné na ně opakovaně používat čisticí a dezinfekční prostředky (materiály odolné vlhku a zvolené dezinfekci); vhodné je použití materiálů s antistatickými vlastnostmi.
- Vybavení má být instalováno tak, aby nevytvářelo výklenky, neutěsněné otvory a povrchy, které jsou obtížně čistitelné.
- Z důvodu snížení kumulace prachu a usnadnění čištění má být v čistých prostorech minimum lišt, polic a skříní.
- Stěny čistého prostoru mají tvořit příčky, které mají oteruvzdorný a omyvatelný povrch; veškeré rozvody mají být vedeny buď v příčkách nebo v servisním prostoru za příčkou.
- Přejít mezi podlahou / stropem a stěnou má být plynulý, řešený fabionem.
- V příčkách mohou být osazena okna, jak pro přívod denního světla, tak pro kontrolu a komunikaci mezi pracovníky; okna mají být pevná, neotvíratelná, zdvojená ze speciálního profilu, do kterého jsou osazena a zatmelena tabulová skla. Povrch zasklení má plynule navazovat na povrch příčky nebo dveří.
- Dveře mají být navrženy tak, aby byla vyloučena nečistitelná místa (nejsou vhodné posuvné dveře), musí být hladké bez prolisů.
- Stropy mají být navrženy a utěsněny tak, aby se zabránilo kontaminaci z prostorů výše položených; těsný kazetový podhled se skládá ze skrytého nosného rastru, v němž jsou uchyceny jednotlivé kazety. Podhled je pomocí závěsných tyčí uchycen na nosné konstrukci stropu prostoru. Součástí podhledu jsou vzduchotechnické nástavce s HEPA filtry pro přívod vzduchu do čistého prostoru a osvětlovací tělesa; svítidla mají být v podhledu zapuštěná, mají být snadno čistitelná, utěsněná, odolná proti vniknutí prachu a vlhkosti.
- V prostorech třídy čistoty A/B nesmí být kanály a výlevky pro odpady. V prostorech jiných tříd čistoty mají být mezi zařízením nebo výlevkou a odpadem umístěny vzduchové zábrany.

Podlahové odpady v čistých prostorech nižší třídy čistoty mají být vybaveny sifony nebo vodní uzávěrou k zabránění zpětného toku a mají se pravidelně čistit, dezinfikovat a udržovat.

V projektu jsou zajištěny výše uvedené požadavky na konstrukci čistých prostorů.

Propusti

- Propust je definována jako uzavřený prostor se vzájemně blokovánými dveřmi, konstruovaný tak, aby zachoval kontrolu tlaku vzduchu mezi přilehlými místnostmi (obecně s různými standardy čistoty vzduchu). Účelem propusti je zabránit pronikání částic a kontaminujících mikroorganismů z prostorů nižší třídy čistoty. Může se jednat o místnost nebo prokládací okno.

- Propusti mají být účinně promývány filtrovaným vzduchem, aby se zajistilo zachování třídy čistoty daného prostoru.

- Poslední stupeň propusti ve stavu „za klidu“ má být stejné třídy čistoty (koncentrace životaschopných částic a celková koncentrace částic) jako čistý prostor, do kterého ústí.

- V materiálových a personálních propustech vedoucích do prostorů třídy čistoty A/B má být použit systém vzájemné blokace dveří, a má být definována časová prodleva mezi otevřením vzájemně blokováných dveří. U propusti vedoucí do prostorů třídy čistoty C a D by mělo být instalováno varovné světelné a/nebo zvukové zařízení.

- Kdykoliv je to možné, mají být odděleny propusti používané pro pohyb pracovníků od propustí používaných pro pohyb materiálů. Pokud to z praktických důvodů není možné, má být dodržen časový odstup mezi pohybem (vstupem) pracovníků a materiálů.

- Pro pohyb pracovníků v čistých prostorech mají existovat přesně definovaná (písemná) pravidla, která snižují na minimum částicovou a mikrobiální kontaminaci.

- Personální propusti mají být realizovány jako navazující prostory se zvyšující se třídou čistoty (např. z prostoru třídy čistoty D do prostoru třídy čistoty C, případně do prostoru třídy čistoty B).

- V případě vysokého rizika kontaminace mají být pro vstup do/výstup z prostor pro přípravu oddělené personální propusti.

- Pracovníci mají v závislosti na třídě čistoty a prováděné činnosti používat speciální oblečení, viz níže;

postup převlékání má být písemně stanoven a všichni pracovníci ho mají důsledně dodržovat (je vhodné umístit do personální propusti schéma převlékání).

- Do personálních propustí vedoucích do prostorů třídy čistoty B a C se nesmí vnášet venkovní (civilní) oblečení, včetně ponožek.

- Zařízení pro umývání rukou má být pouze v prvním stupni propusti, nemělo by se nacházet v propustech ústících přímo do prostoru třídy čistoty A/B.

- Do posledního stupně personální propusti je vhodné instalovat zrcadlo, které umožní pracovníkům před vstupem do přípravný zkontrolovat, zda mají oděv a ochranné pomůcky upravené v souladu s požadavkem na maximální zakrytí těla.

- Jedním z největších potenciálních zdrojů kontaminace je přenášení materiálů do/z čistých prostorů; materiál před vstupem z prostorů nižší třídy čistoty do prostorů vyšší třídy čistoty musí být očištěn a dezinfikován, písemně stanoveným způsobem, který odpovídá hodnocení rizik.

- Pro přenášení materiálů a zařízení se mají používat materiálové propusti. Prokládací okna mají být navržena tak, aby chránila prostředí vyšší třídy čistoty, např. pomocí účinného promývání aktivním přívodem filtrovaného vzduchu.

- Do prostorů třídy čistoty A by se měl vnášet nebo se v nich používat pouze sterilní materiál. Pokud je to možné, má být materiál sterilizován a vnesen do čistých prostorů prokládacími sterilizátory utěsněnými ve zdi. Materiál, který sterilizován nebyl, musí být očištěn/dezinfikován podle písemně stanovených, validovaných postupů.

Údržba, čištění a sanitace

Čisté prostory musí být udržovány v bezchybném technickém stavu. Cílem pravidelné preventivní údržby je zajistit standardní provoz čistých prostorů a vzduchotechnického systému bez poruch, alarmů a odchylek, které mohu provoz ohrozit. Technický stav čistých prostorů by měl být průběžně kontrolován, zjištěné nedostatky (např. koroze na kovových částech zařízení, odchlípené hrany, netěsné spáry, narušená integrita povrchů) mají být odstraněny bezodkladně, odborným způsobem, s ohledem na požadavek obnovení hladkých, snadno sanitovatelných povrchů beze spár.

Monitorování

Monitorování je třeba chápat jako metodu kontroly kontaminace, tedy jako nedílnou součást jištění jakosti sterilních léčivých přípravků. Výsledky monitorování prostředí mají dokládat, že čisté prostory a zařízení s čistým vzduchem poskytují kontinuálně prostředí s požadovanou čistotou, a mají umožnit včas detekovat případné odchylky od požadovaných standardů prostředí či procesů. Konkrétní rozsah monitoringu by měl být definován v předpisové dokumentaci a vycházet z posouzení rizik konkrétního pracoviště.

Povrchy čistých prostorů a zařízení mají být monitorovány primárně na konci pracovního cyklu. Monitorování životaschopných částic na površích v klidovém režimu, po provedení sanitace čistých prostorů, může být vhodné k ověření účinnosti sanitačních postupů, nebo např. jako součást preventivních či nápravných opatření v návaznosti na nevyhovující technický stav prostorů nebo výsledky předcházející mikrobiologické kontroly.

Simulace aseptického procesu

Pravidelné ověřování účinnosti zavedených opatření proti kontaminaci přípravku má zahrnovat i simulaci aseptického procesu

Dokumentace

Pro jednotlivé činnosti spojené s přípravou a kontrolou sterilních léčivých přípravků mají být vypracovány písemné postupy, schválené osobou odpovědnou za přípravu sterilních léčivých přípravků. Postupy mají být průběžně aktualizovány tak, aby reflektovaly požadavky platných právních předpisů a aktuální provoz pracoviště.

Předpisová dokumentace má zahrnovat zejména:

- úplný popis čistých prostorů včetně klasifikace dle tříd čistoty

- stanovení kompetencí osob podílejících se na přípravě/kontrolě léčivých přípravků a na pomocných činnostech
- postup přípravy a kontroly léčivých přípravků, včetně popisu aseptického zpracování a/nebo postupů sterilizace
- popis pohybu osob a toku materiálu, popis opatření k minimalizaci mikrobiální kontaminace (např. oděvy a převlékání, místo uchovávání a očista materiálu včetně dezinfekčních prostředků, ...)
- úplný popis fyzikálního a mikrobiologického monitoringu, včetně kontroly aseptického způsobu práce
- popis úklidu/sanitace čistých prostorů (zejména postup sanitace s ohledem na třídu čistoty a rozpis prací, kritická místa z pohledu sanitace, vyhrazené úklidové pomůcky, jejich očista a uložení v rámci čistých prostorů, dezinfekční prostředky pro sanitaci prostorů a pro očistu materiálu; blíže viz bod „údržba, čištění, sanitace“)
- popis vzduchotechnického systému včetně označení kritických oblastí z pohledu provozu a údržby
- popis a intervaly pravidelných činností údržby čistých prostorů včetně prvků vzduchotechniky, odpovědnosti pracovníků za konkrétní činnosti, včetně průběžného dohledu, popis odpovědností za kontrolu a výměnu kapsových/HEPA filtrů, případně časový interval jejich periodické výměny, zajištění bezprostřední návaznosti kvalifikace čistých prostorů po výměně HEPA filtru

Závěr:

V projektu jsou zahrnuty výše uvedené zásady, které realizací zajistí bezpečný, vhodný a nezávadný čistý prostor pro výrobu léčiv v předepsaných parametrech a kvalitě.