

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

Tento pokyn nahrazuje pokyn LEK-17 s platností od 31. 5. 2024.

Pokyn je vydáván 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, přijaté Výborem ministrů dne 1. 6. 2016.

Pokyn má doporučující charakter.

Cílem pokynu je seznámit lékárny a další zdravotnická zařízení, která jsou podle § 79 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb. oprávněna připravovat léčivé přípravky, se specifickými požadavky správné praxe při přípravě sterilních léčivých přípravků, které doplňují požadavky vyhlášky č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 84/2008 Sb.“). Tyto požadavky blíže specifikuje příloha č. 1 „Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products – Annex 1“ k pokynu PIC/S „Guide to good practices for the preparation medicinal products in healthcare establishments PE 010-4“ (verze z 1. 3. 2014), a pokyn VYR-32 Pokyny pro správnou výrobní praxi – Doplněk 1 verze 2 Výroba sterilních léčivých přípravků.

Sterilní léčivé přípravky patří z hlediska hodnocení rizik mezi vysoce rizikové přípravky. Jejich příprava podléhá zvláštním požadavkům na minimalizaci rizika kontaminace částicemi, mikroorganismy a endotoxiny/pyrogeny během celého procesu přípravy. 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. Tato čistota se definuje jako míra kontaminace částicemi a mikroorganismy a ověřuje se v tzv. stavu „za klidu“, i za podmínek provozu. Stav „za klidu“ je situace, kdy jsou zcela nainstalována zařízení a tato zařízení jsou v provozu, avšak bez přítomnosti pracovníků, zpracovávaného přípravku a obalového materiálu. Stavem „za provozu“ se rozumí situace, kdy jsou zařízení v běžném provozu a s předepsaným počtem pracovníků.

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. Pro účely klasifikace čistých prostorů se měří celkový počet částic o velikosti rovné či vyšší než 0,5 a 5 µm. Požadavky na třídu čistoty pro prostory, v nichž probíhá příprava sterilních léčivých přípravků, definuje § 5 vyhlášky č. 84/2008 Sb. Maximální limity celkové koncentrace částic pro jednotlivé třídy čistoty vzduchu dle přílohy č. 2 vyhlášky č. 84/2008 Sb. jsou uvedeny v tabulce č. 1. Klasifikace má být naplánována a prováděna tak, aby se zabránilo jakémukoliv dopadu na kvalitu přípravku nebo procesu.

Celkový proces posuzování úrovně souladu klasifikovaného čistého prostoru nebo zařízení s čistým vzduchem s jeho určeným použitím se označuje jako kvalifikace. Čisté prostory a zařízení s čistým vzduchem mají být kvalifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí. Kvalifikace se provádí dle metodiky normy ISO 14644-1:2015 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 netěsnosti 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. V závislosti na podmínkách konkrétního pracoviště a způsobu realizace mikrobiologického monitoringu může být vhodné provedení kontroly mikrobiální kontaminace přenášené vzduchem a na površích i v rámci rekvalifikace.

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. Odpovídající rekvalifikace, kterou budou tvořit minimálně níže uvedené zkoušky, by měla být provedena také bezprostředně po implementaci nápravných opatření přijatých pro odstranění nevyhovujícího stavu zařízení nebo podmínek prostředí, nebo po změně vybavení, zařízení či procesů. Může se jednat např. o změnu v parametrech provozního nastavení vzduchotechnického systému nebo úkony údržby, které mohou ovlivnit provoz zařízení.

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. Do čistých prostorů má být přiváděn filtrovaný vzduch tak, aby byl zachován přetlak a/nebo směr proudu vzduchu proti okolnímu prostředí s nižší třídou čistoty vzduchu za všech provozních podmínek a tak, aby byly prostory čistým vzduchem účinně promývány. Důležitý je rovněž způsob distribuce vzduchu uvnitř jednotlivých místností; měl by být navržen tak, aby byla zajištěna ochrana přípravku a personálu, a současně umožňovat, co možná nejrychlejší odvod nečistot. Aby se prokázalo, že 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.

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 na pracovní pozici v rozmezí od 0,36 do 0,54 m/s (orientační hodnota), není-li vědecky odůvodněno jinak. Pro přípravu léčivých přípravků s toxickým potenciálem se mají používat biohazardní bezpečnostní boxy nebo izolátorové systémy.

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. Z důvodu minimalizace rizika křížové kontaminace mají být tato zařízení jednoúčelová.

Čisté prostory

Jako čisté prostory se označují prostory s definovanými standardy koncentrace částic a mikrobiologické čistoty, které jsou navrženy, udržované a kontrolovány 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. Různé činnosti, jako příprava výchozích látek a obalových materiálů, dále příprava vlastního přípravku a jeho plnění, mají probíhat v oddělených prostorech v rámci čistých prostorů. Na čisté prostory by měly, nejsou-li jejich součástí, bezprostředně navazovat pomocné prostory, jako je sklad materiálu a pracovních pomůcek, úklidová místnost, místnost pro administrativní činnosti spojené s přípravou, případně sprcha. Pohyb pracovníků a materiálu mezi různými třídami čistoty má být zajištěn propustmi, které mají být navrženy a používány tak, aby zajišťovaly fyzické oddělení a minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace prostorů s odlišnou třídou čistoty.

Níže jsou uvedeny základní požadavky na konstrukci čistých prostorů. Požadavky uvedené dále pro prostory třídy čistoty A/B se aplikují i na prostory s třídou čistoty C, které tvoří pozadí prostorů s třídou čistoty A, kde dochází ke vstupům/zásahům do třídy čistoty A.

- 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 otěruvzdorný a omyvatelný povrch; veškeré rozvody mají být vedeny buď v příčkách nebo v servisním prostoru za příčkou.
- Přejechod 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.

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 proudem 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.

Popis oblečení do čistých prostorů podle třídy čistoty

- Prostory třídy čistoty A, třídy čistoty B a prostory s přístupy/zásahy do třídy čistoty A

Každý pracovník vstupující do prostorů třídy čistoty A, B nebo prostorů s třídou čistoty C obklopující třídu čistoty A se má před vstupem obléci do čistého vysterilizovaného ochranného oděvu odpovídající velikosti. Ochranný oblek (kombinéza) s ochrannými pomůckami mají zakrývat maximální plochu těla, aby zachycovaly částice odloučené z jeho povrchu. Oblek má být zhotoven z materiálu, který tvoří bariéru proti mikročásticím, z něhož se prakticky neuvolňují žádná vlákna/částice a který je možné sterilizovat. Pokrývka hlavy/kukla má dokonale zakrývat vlasy, případně vousy či knír, a má být zasunuta pod límeček kombinézy, tak aby nebyl odhalený krk. Přes tvář má být nasazena sterilní maska bránící uvolňování kapének. Na ruce mají mít pracovníci vysterilizované, nepraškové rukavice, např. vinylové, nitrilové, latexové. Na nohy mají mít vysterilizovanou nebo vydezinfikovanou obuv a čisté sterilní ponožky neuvolňující vlákna, nebo vysterilizované vysoké návleky. Spodní konce kalhot mají být zasunuty do obuvi nebo návleků a rukávy kombinézy mají být zasunuty do rukavic.

- Prostory třídy čistoty C bez přístupů/zásahů do třídy čistoty A

Vlasy, případně vousy nebo knír, celé paže a nohy musí být zakryty. Oblečení může být jednodílné (kombinéza) nebo se skládat z kalhot a haleny (kabátku). Kabátek má mít vysoký límeček, rukávy mají obepínat těsně zápěstí. Na nohy má být vhodná vydezinfikovaná obuv, pracovní ponožky zakrývající chodidla, nebo návleky. Z oblečení se nemají uvolňovat prakticky žádná vlákna nebo částice.

- Prostory třídy čistoty D

Vlasy, případně vousy nebo knír, a paže musí být zakryty. Má se používat běžný ochranný pracovní oděv a vhodná vydezinfikovaná obuv nebo návleky. V prostorech třídy čistoty D mají být dále aplikována vhodná opatření proti zavedení kontaminace z vnějších prostor.

Rukavice se mají během pracovní činnosti pravidelně dezinfikovat. Obličejové roušky (masky) a rukavice se mají měnit alespoň při každém přerušení pracovního cyklu.

Personál

Přípravu sterilních léčivých přípravků mají samostatně provádět pouze pracovníci, kteří mají dostatečné teoretické znalosti i praktické dovednosti. Všichni pracovníci, kteří se podílejí na přípravě sterilních léčivých

přípravků, mají být proškoleni a jejich kompetentnost má být ověřena. U pracovníků, kteří se podílejí na aseptické přípravě, by měla být prováděna průběžná kontrola dodržování zásad aseptické práce, například pomocí simulace aseptického procesu za použití sterilních živných médií. Záznamy o provedené kontrole včetně hodnocení mají být uchovávány.

Všichni pracovníci, kteří se podílí na údržbě a sanitaci čistých prostorů, mají být proškoleni. Musí znát stanovené postupy sanitace daného pracoviště, osvojit si zásady chování v čistých prostorech a být si vědomi rizik spojených s jejich nerespektováním. V případě, že jsou některé činnosti související s údržbou čistých prostorů zajišťovány pracovníky jiných oddělení nebo externími dodavateli služeb, měly by být prováděny v souladu s předpisovou dokumentací pracoviště a koordinovány tak, aby nebyl ohrožen provoz čistých prostorů a jakost připravovaných léčivých přípravků. Dodržování zásad a schválených postupů by mělo být pravidelně kontrolováno odpovědnou osobou.

Osoba pověřená dohledem nad aseptickou přípravou by měla být orientovaná v problematice technologie čistých prostorů, vzduchotechnického systému a měla by mít možnost dohlížet, zda se údržba a sanitace čistých prostorů včetně údržby a čištění vzduchotechnického systému provádí v souladu s předpisovou dokumentací.

Příprava terminálně sterilizovaných léčivých přípravků

Pokud to povaha léčivého přípravku umožňuje, má být konečný přípravek vždy terminálně sterilizován v konečném obalu, a to pomocí validovaného a kontrolovaného procesu sterilizace, neboť tak se zajistí vyšší garance sterility než u validovaného a kontrolovaného procesu sterilní filtrace a/nebo aseptického zpracování.

Aby byl přípravek vhodný ke sterilizaci, mají být během všech fází zpracování, až do doby uzavření přípravku v konečném obalu, implementována preventivní opatření k minimalizaci kontaminace mikroorganismy, endotoxiny, pyrogeny a částicemi. Příprava látek (komponent) a materiálů má probíhat v čistých prostorech. Primární obaly a komponenty mají být očištěny a/nebo sterilizovány validovanými procesy. Po očištění/sterilizaci se s nimi musí zacházet takovým způsobem, aby nebyly znovu kontaminovány.

Pokud je to možné, má se před terminální sterilizací provádět filtrace roztoků pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy, aby se snížila úroveň biozátěže a počty částic před plněním roztoků do obalů konečného přípravku, přičemž je třeba stanovit maximální časovou prodlevu mezi přípravou a plněním.

Příprava léčivých přípravků před terminální sterilizací se provádí alespoň v prostředí třídy čistoty C. Pokud nejsou přípravky před plněním do konečných obalů filtrovány, má být příprava realizována v prostředí třídy čistoty A v prostředí nejméně třídy čistoty C, a to z důvodu snížení kontaminace před terminální sterilizací. Také v případě, že je přípravek vystaven vysokému riziku kontaminace z prostředí (pomalé plnění, širokohrdlé obaly nebo časová prodleva před uzavřením delší než vteřiny), má být přípravek plněn v prostorech třídy čistoty A s pozadím minimálně třídy čistoty C.

Aseptická příprava a zpracování

Během všech fází zpracování, až do doby uzavření přípravku v konečném obalu, mají být implementována preventivní opatření k minimalizaci kontaminace mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částicemi. Počet osob v přípravě během přípravy má být omezen na minimum (naopak během simulace aseptického procesu má být v přípravě maximální povolený počet osob). V laminárním poli má být minimum předmětů a musí být rozmístěny způsobem, který nenarušuje laminaritu proudění vzduchu.

Aby se zajistila odpovídající kontrola kontaminace, mají být primární obaly a komponenty čištěny validovanými postupy. Příprava komponent a materiálů má probíhat v čistých prostorech. Po očištění má být s nesterilními komponenty manipulováno nejméně v prostorech třídy čistoty D.

Manipulace se sterilními materiály a komponenty, pokud nejsou následně předmětem další sterilizace, má probíhat v prostředí třídy čistoty A v prostředí nejméně třídy čistoty C. Materiál přicházející do kontaktu s přípravkem a jeho složkami má být před použitím sterilizován. Všechny suroviny a meziprodukty nebo nerozplněné roztoky mají být sterilizovány a přidávány asepticky v prostředí třídy čistoty A.

Nesterilní roztoky se mají sterilizovat filtrací přes sterilní filtr s jmenovitou velikostí pórů maximálně 0,22 µm, který byl pro účely zajištění sterilního filtrátu řádně validován, a následně asepticky plnit do vysterilizovaných

obalů. Používaný filtr musí být kompatibilní s filtrovaným přípravkem, nesmí být použit po uplynutí stanovené doby použitelnosti. Kapacita filtru musí odpovídat filtrovanému množství roztoku. Sterilizační filtr má být po použití podroben nedestruktivnímu testu integrity (např. bublinkovým testem). Filtry mají být zlikvidovány nejdéle po zpracování jedné šarže léčivého přípravku, přičemž filtr nelze nepřetržitě používat déle než jeden pracovní den, není-li takové použití validováno.

U přípravků, které nelze terminálně sterilizovat, je třeba z důvodu zajištění sterility uvážit po aseptickém zpracování přípravku terminální ošetření teplem. Jedná se o proces terminálního ošetření vlhkým teplem používaný po aseptickém zpracování, u něž bylo prokázáno, že poskytuje hladinu sterilizační jistoty (SAL) $\leq 10^{-6}$, ale při němž nejsou dodrženy parametry parní sterilizace (čas/teplota). To může být výhodné také při destrukci virů, které nelze odstranit filtrací.

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 mohou 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.

Čisté prostory mají být čištěny a dezinfikovány v souladu s písemnými postupy. Čím jsou tyto postupy podrobnější, tím vzniká menší riziko chyb a omylů. Sanitace má probíhat důsledně tak, aby nedocházelo ke kontaminaci prostorů s vyšší třídou čistoty. V rámci stejné třídy čistoty se postupuje s ohledem na požadavek minimalizace kontaminace prostorů obklopujících třídu čistoty A.

Dezinfekční prostředky musí být vybrány tak, aby byly vhodné a účinné při konkrétním způsobu použití a na daném druhu dezinfikovaného povrchu, nesmí ničit dezinfikovaný materiál. Mají se používat (střídat) tak, aby se zabránilo vzniku rezistence. Dezinfekční prostředky mají být účinné proti bakteriím a plísním, v prostorech, kde se manipuluje se složkami krve, se mají používat virucidní čisticí prostředky. Pravidelné používání sporicidních čisticích prostředků snižuje riziko kontaminace sporulujícími mikroorganismy. Součástí sanitačního programu mají být postupy, které odstraňují rezidua dezinfekčních prostředků. Pro posouzení účinnosti dezinfekčního programu a detekci případných změn v typech mikrobiální flóry je vhodné provádět pravidelnou mikrobiologickou kontrolu prostředí. Dezinfekční prostředky a detergenty používané v prostorech třídy čistoty A a třídy čistoty B mají být před použitím sterilní. Naředěné prostředky mají být uchovávány v předem vyčištěných obalech (případně sterilizovaných), a to pouze po stanovenou dobu. Sterilní alkoholové spreje a další materiály (např. čisticí a dezinfekční prostředky) vnášené do čistých prostorů mají mít stanovenou dobu použitelnosti.

Pomůcky pro úklid mají být používány a uloženy tak, aby bylo minimalizováno riziko jejich kontaminace; nevhodné je uchovávat úklidové pomůcky nad výlevkou nebo v její bezprostřední blízkosti. Úklidové pomůcky pro čisté prostory mají být jednoznačně odlišeny od ostatních, mají být uloženy v čistých prostorech a udržovány v bezvadném stavu, aby se z nich neuvolňovaly žádné částice; textilní pomůcky pro úklid nesmí uvolňovat vlákna, mají být jednorázové nebo mají být po každém úklidovém cyklu sterilizovány.

Efektivita úklidu a účinnost sanitace má být ověřována pravidelnou kontrolou mikrobiologické čistoty povrchů, např. pomocí kontaktních misek nebo stěrů. Zejména je vhodné zaměřit se při odebrání vzorků na obtížně dostupná místa nebo místa s narušeným povrchem, která by měla být v předpisové dokumentaci uvedena jako kritická.

V prostorech třídy čistoty A musí být udržováno aseptické prostředí. Do prostorů třídy čistoty A a B by se měl vnášet, nebo se v nich používat, pouze sterilní materiál. Materiál, který sterilizován nebyl, musí být očištěn/dezinfikován podle písemně stanovených, validovaných postupů. Musí být prokázáno, že uvedené postupy účinně odstraňují z povrchů životaschopné organismy; je vhodné provádět očištění/dezinfekci materiálu otřením a následně postřikem, neboť tato kombinovaná metoda dekontaminace je výrazně účinnější.

Očista/sterilizace oděvů určených do čistých prostorů se má provádět podle písemných postupů, u oděvů, které se používají opakovaně, má být stanoven maximální počet prací a sterilizačních cyklů. Nevhodná manipulace s oděvy může poškodit vlákna a zvýšit odlučování částic. Praní a sušení oděvů by mělo být

prováděno v určených pračkách a sušičkách, a to takovým způsobem, aby se na oděvech nezachytily kontaminanty, které by se mohly později uvolňovat. Po vyprání se má opticky zkontrolovat stav oděvů. Účinnost sterilizace oděvů je pak vhodné průběžně monitorovat pomocí otisků na kontaktní misky. Pro praní oděvů určených pro práci v prostorech třídy čistoty C, které se nepodrobují sterilizaci (např. oděvy do materiálových propustí), se mají používat prací prostředky s dezinfekčním účinkem.

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.

Sterilní léčivé přípravky patří obecně mezi léčivé přípravky s vysokou mírou rizika, nejvyšší riziko je u aseptické přípravy. Efektivita souboru všech postupů a opatření, které se používají pro vyloučení kontaminace přípravků, má být pravidelně ověřována simulací aseptického procesu s použitím sterilních živných medií, případně pravidelnou kontrolou sterility přípravků. Zvláštní pozornost musí být věnována monitorování prostorů třídy čistoty A, neboť má dokládat aseptický průběh zpracování v průběhu kritických operací. Výsledky monitoringu se mají hodnotit ve vztahu ke stanoveným limitům, ale také se mají využívat ke sledování trendů. Včasná detekce změn prostředí nebo procesů, které by mohly ohrozit jakost přípravku, umožňuje přijmout příslušná preventivní či nápravná opatření.

Doporučená četnost fyzikálního a mikrobiologického monitoringu je uvedena v tabulkách č. 3 a č. 4. Ke zvýšení četnosti zkoušek (monitoringu), případně opakování kvalifikace, by měly vést zejména zjištěné odchylky od předepsaných hodnot sledovaných parametrů, změny na pracovišti (např. noví pracovníci), změny prostředí (např. probíhající stavební úpravy v zařízení), rostoucí objem přípravy. Snížení četnosti pak může být odůvodněno např. výrazným snížením objemu přípravy, přípravou v uzavřených systémech nebo přípravou léčivých přípravků, které se terminálně sterilizují. Míra rizika se zvyšuje s rostoucím objemem přípravy, který lze kvantifikovat např. jako počet přípravků připravených za rok (jednotky/stovky/tisíce). Dále je třeba zahrnout rizikové faktory, jako je nevyhovující technický stav prostorů, nebo nevyhovující uspořádání čistých prostorů, zejména pokud prostory nemají odpovídající návaznost tříd čistoty. Níže jsou jako příklad uvedeny vybrané rizikové aspekty a míra hodnocení rizika (5 je nejvyšší riziko) s ohledem na druh přípravku, způsob přípravy a odběratele (zdroj Rezoluce CM/Res(2016)1):

Druh přípravku: parenterální přípravky (5), sterilní přípravky vyjma parenterálních přípravků a očních přípravků určených na neporušené oko (4), oční přípravky určené na neporušené oko (1);

Proces sterilní přípravy: aseptické plnění (5), terminální sterilizace (4);

Odběratelé: pouze externí (5), převážně externí (4), externí/interní 1:1 (3), převážně interní (2), pouze interní (1).

Monitorování prostředí – celkový počet částic, teplota, relativní vlhkost, ostatní specifické charakteristiky (fyzikální monitoring)

Doporučený rozsah fyzikálního monitoringu je uveden v tabulce č. 3, limitní hodnoty počtu částic v závislosti na třídě čistoty uvádí tabulka č. 1.

Tabulka č. 3 Fyzikální monitoring

Sledovaný parametr	Četnost kontroly
Tlakové diference mezi prostory (tlakový spád)	před zahájením práce (denně)
Tlakový spád na HEPA filtrech (třída čistoty A)	před zahájením práce (denně)
Počty částic	čtvrtletně ve stavu „za provozu“
Neporušenost rukávců izolátoru	vizuální kontrola při každém cyklu
Udržení tlaku izolátorových systémů	týdně
Teplota, vlhkost	denně

Poznámka k tabulce č. 3: u parametrů, kde povinnost provádět dokumentovanou kontrolu vyplývá z vyhlášky č. 84/2008 Sb., případně jiných právních předpisů, je nutné provádět kontrolu v rozsahu a intervalech stanovených dotčenými právními předpisy (např. kontrola celistvosti bezpečnostního boxu pro přípravu léčivých přípravků s obsahem cytotoxických látek nebo pro přípravu léčivých přípravků pro genovou terapii se týdně provádět musí).

Stanovení počtu částic „za provozu“ se má provádět tak, aby nebyla ohrožena jakost léčivých přípravků (např. bezprostředně po dokončení pracovního cyklu nebo během simulovaných operací za přítomnosti standardního počtu pracovníků). Charakteristiky prostředí, jako je teplota, relativní vlhkost, tlakové diference mezi čistými prostory, mají být kontrolovány v mezích, která odpovídají stanoveným požadavkům a podporují zachování požadovaných standardů čistoty; jejich limitní hodnoty je třeba definovat. Vhodná teplota a vlhkost prostředí působí proti růstu mikroorganismů, a jsou důležité také pro komfort pracovníků a pro ochranu zařízení proti korozi.

Tlakové rozdíly mezi prostory, které jsou významné pro ochranu produktu, mají být správně navrženy, ověřeny v rámci kvalifikace, a dále pravidelně kontrolovány, monitorovány a dokumentovány. Mezi čistými prostory a jejich pozadí mají být umístěny indikátory rozdílů tlaku vzduchu. Je nutné sledovat, zda se tlakové diference pohybují v odpovídajících mezích. Systém varování má pracovníky okamžitě upozornit při jakémkoliv selhání přívodu vzduchu nebo poklesu rozdílu tlaku vzduchu (pod limity hodnot stanovených jako kritické). Má být písemně stanoveno, jak jsou uvedené stavy signalizovány a jakým způsobem mají v dané situaci dotčení pracovníci dále postupovat.

Pokud je monitoring tlakového spádu, případně dalších fyzikálních parametrů, zajišťován prostřednictvím elektronického monitorovacího systému a je spravován mimo odborné pracoviště pro přípravu (např. na centrálním dispečinku), musí být v předpisové dokumentaci pracoviště tyto informace uvedeny; včetně parametrů, které se takto sledují, způsobu, jakým se kontrola požadovaných hodnot provádí (např. nastavení alarmů), způsobu předávání informací mezi pracovníky a způsobu uchování záznamů. Monitorovací systém včetně funkčnosti alarmů má být předmětem pravidelných kontrol.

Monitorování prostředí a pracovníků – životaschopné částice (mikrobiologický monitoring)

Vzhledem k tomu, že se u připravovaných léčivých přípravků neprovádí vždy kontrola sterility, nebo se léčivý přípravek používá ještě dříve, než jsou výsledky kontroly sterility známy, má provádění mikrobiologického monitoringu zásadní význam; z prokázané vysoké mikrobiologické úrovně čistoty prostředí lze usuzovat, že kontaminace přípravku je nepravděpodobná. Zejména u přípravků, u kterých se neprovádí terminální sterilizace, má být prokázána asepse prostorů během přípravy. Maximální akční limity pro kontaminaci životaschopnými částicemi v závislosti na třídě čistoty jsou uvedeny v tabulce č. 2; pro hodnocení kontaminace povrchů obleků (viz bod sanitace) nebo otisků prstů rukavic v třídě čistoty A a B se použijí limity uvedené pro kontaktní desky.

V přípravných třídách čistoty C s prostorem třídy čistoty A je nutné udržovat vysoký standard mikrobiologické čistoty i mimo laminární pole. Hodnoty uvedené v tabulce č. 2 jsou tzv. akční (maximální) limity, které nesmí být překročeny, a proto je vhodné stanovit si pro tyto prostory vlastní tzv. varovné limity, které lze odvodit z průměrné mikrobiologické zátěže zjištěné pravidelnou kontrolou prostorů. Zatímco v prostorech třídy čistoty A musí být cílem nulový výskyt životaschopných mikroorganismů, v prostorech třídy čistoty C je užitečné sledování změn/trendů.

Jakýkoliv růst zjištěný v prostorech třídy čistoty A nebo B se má prošetřit, provedené šetření má být dokumentováno. Mikroorganismy detekované v prostorech třídy A nebo B se mají identifikovat na úrovni druhu vždy, přičemž se má vyhodnotit potenciální dopad takovýchto mikroorganismů na jakost přípravku. V ostatních případech je to vhodné z důvodu včasné detekce patogenních a obtížně kontrolovatelných druhů nebo posouzení změn mikroflóry, zejména pokud došlo k překročení varovných nebo akčních limitů. Výsledky monitoringu mají být průběžně hodnoceny, o přijatých preventivních či nápravných opatřeních se mají vést záznamy. Dále má být sledována účinnost přijatých opatření.

V souladu s požadavky vyhlášky č. 84/2008 Sb. je povinností každého pracoviště provádět při přípravě sterilních léčivých přípravků pravidelnou kontrolu mikrobiologické čistoty prostorů vyhrazených pro jejich přípravu. Doporučený rozsah je uveden v tabulce č. 4, úprava četnosti by měla vycházet z posouzení rizik konkrétního pracoviště, viz výše.

Tabulka č. 4 Mikrobiologický monitoring

Metoda	Pracovní prostředí s třídou čistoty A	Okolní prostředí
Spadové misky	při každém pracovním cyklu	týdně
Otisky prstů z rukavic*	na konci každého pracovního cyklu	na konci každého pracovního cyklu
Vzorky z povrchů (stěry/otisky)	týdně	měsíčně
Vzorky aktivního vzduchu	čtvrtletně	čtvrtletně

* všech 5 prstů na obou rukách

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 s použitím sterilních živných médií a/nebo náhrady namísto přípravku. Při výběru vhodného živného média a/nebo náhrady se má zohlednit schopnost média a/nebo náhrady imitovat fyzikální charakteristiky přípravku vyhodnocené jako možné riziko pro sterilitu přípravku v průběhu aseptického procesu. Simulace aseptického procesu má maximálně věrně imitovat rutinní aseptický proces a zahrnovat všechny kritické kroky.

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

Veškeré činnosti související s přípravou, kontrolou a jištěním jakosti přípravků, včetně monitorování pracoviště a údržby a sanitace čistých prostorů, mají být dokumentovány, záznamy se mají uchovávat nejméně po dobu 5 let od data provedení (posledního) zápisu.