



FARMACEUTICKÉ ČISTÉ PROSTORY PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK - PRAKTICKÝ PŘÍSTUP

Jiří Štěpán

KNM FN Brno a LF MU

48. Dny nukleární medicíny, 15. - 17. 9. 2011 - Hradec Králové

Úvod

Čistý prostor/zóna

Důvod používání čistých prostorů

- prostor, v němž je řízena koncentrace částic ve vznosu a který je konstruován a využíván takovým způsobem, aby to minimalizovalo zanesení, generování a zadržování částic uvnitř prostoru/zóny a v němž jsou řízeny ostatní relevantní parametry, např. teplota, vlhkost a tlak

- zajištění kvality produktu (zajištění sterility a zabránění kontaminaci částicemi, křížové a mikroorganismy)

Legislativní požadavky

zákon č. 378/2007 Sb.

O léčivech

§ 79 odst. 2 písm. b): léčivé přípravky se mohou připravovat pouze na pracovišti nukleární medicíny zdravotnického zařízení, jde-li o radiofarmaka

§ 79 odst. 3: provozovatel zdravotnického zařízení, které připravuje léčivé přípravky podle odstavce 2, je povinen zajistit jakost připravovaných léčivých přípravků a při své činnosti dodržovat pravidla

pravidla správné lékárenské praxe; dále postupuje podle upřesňujících pokynů Ústavu (SÚKL) vydaných v jeho informačním prostředku

§ 103 odst. 7 písm. b): provozovatel zdravotnického zařízení, ve kterém lze podle § 79 odst. 2 připravovat léčivé přípravky se dopustí **správního deliktu** tím, že nezajistí jakost jím připravovaných léčivých přípravků nebo nedodrží pravidla správné lékárenské praxe podle § 79 odst. 3

Legislativní požadavky

vyhl. č. 84/2008 Sb.

O správné lékařské praxi

§ 2 písm. c): pro účely této vyhlášky se rozumí připravovaným radiofarmakem takové radiofarmakum, které je připraveno pro určitého pacienta nebo skupinu pacientů na konkrétní vyšetření

§ 3 odst. 8 písm. d): za přípravu léčivých přípravků se kromě postupů uvedených v § 5 až 7 považuje též úprava, která je neúměrně náročná nebo nebezpečná, a to zejména

úprava 1. radiofarmak

(tzn. *dodatečné ředění již připravených radiofarmak je příprava a nikoliv úprava jako u jiných léčivých přípravků, kde úprava = např. ředění, rozpouštění aj.*)

§ 5 písm. a): příprava sterilních léčivých přípravků parenterálních ze sterilního materiálu technologií, která vylučuje biologickou, mikrobiologickou, chemickou nebo fyzikální kontaminaci, se provádí v pracovním prostoru třídy čistoty vzduchu A, který je umístěn v prostoru třídy čistoty vzduchu C

(týká se všech připravovaných parenterálních radiofarmak)

Legislativní požadavky

LEK-9 verze 1

Zacházení s léčivými přípravky ve zdravotnických zařízeních

LEK-7

Požadavky na čisté prostory v lékárnách

LEK-4

Zásady hygienického režimu a jejich uplatňování v zařízeních lékárenské péče

- komentář k části 6 vyhlášky č. 84/2008 Sb. (Podmínky pro zacházení s léčivými přípravky při poskytování zdravotní péče - úprava léčivých přípravků, uchovávání, dokumentace, vybavení pacienta)

- zrušen 29. 9. 2009, požadavky jsou dány vyhláškou č. 84/2008 Sb., rozsah testování čistých prostor je dle **VYR-36**, provedení testů dle **ČSN EN ISO 14644**

VYR-36
Čisté prostory

ČSN EN ISO 14644
Čisté prostory a příslušné řízené prostředí

- zrušen (*zůstává ale dobrým zdrojem informací pro vypracování sanitačního plánu úseku přípravy radiofarmak*)

Legislativní požadavky

vyhl. č. 307/2002 Sb.
O radiační ochraně

VYR-32 dopl. 1 verze 1
Výroba sterilních
léčivých přípravků

UST-15 verze 3
Postup zdravotnických
pracovníků a prodejců
vyhrazených léčiv při
podezření na závadu
v jakosti léčivého přípravku

- při práci s otevřenými zářiči se používá pracovní oděv, je nutné nošení gumových rukavic chránících před zevní kontaminací kůže a následně před vnitřní kontaminací; pracovní oděv = oblečení pro čisté prostory, musí být v souladu s **VYR-32 dopl. 1 verze 1**

- klasifikace čistých prostor
- popis oblečení pro čisté prostory

- obecný pokyn podle něhož je možno provádět kontrolu vstupních materiálů a meziproductů při přípravě radiofarmak (*př. poškození obalu, netěsnost obalu – uvolňuje se pertlový uzávěr, nerozpustnost nebo neroztřepatelnost lyofilizátu aj.*)

Klasifikace čistých prostor

- podle maximálních dovolených počtů částic o uvedené velikosti nebo větších na m³

Třída čistoty	VYR-36	ISO 14644-1 (třída) počet	VYR-36	ISO 14644-1
	Za klidu			
	0,5 μm		5,0 μm	
A	3520	(5) 3520	20	(4,8) 20
B	3520	(5) 3520	29	(5) 29
C	352000	(7) 352000	2900	(7) 2930
D	3520000	(8) 3520000	29000	(8) 29300
	Za provozu			
A	3520	(5) 3520	20	(4,8) 20
B	352000	(7) 352000	2900	(7) 2930
C	3520000	(8) 3520000	29000	(8) 29300
D	nedefinováno		nedefinováno	

Limity pro mikrobiologickou kontaminaci čistých prostor ve stavu „za provozu“

Třída	Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci (průměrné hodnoty) – VYR-36			
	Vzorkování vzduchu CFU/m ³	Petriho miska (průměr 90 mm) CFU/4 h (spadové misky mohou být exponovány méně než 4 h)	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska	Otisk rukavice 5 prstů CFU/rukavice
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- CFU = Colony Forming Units, česky KTJ = kolonie tvořící jednotky

Srovnáním tabulek vyplývá:

prostory třídy A – aseptické za klidu i za provozu

prostory třídy B – aseptické pouze za klidu, za provozu nejsou aseptické

prostory třídy C – nejsou aseptické ani za klidu

prostory třídy D – nejsou aseptické

Ostatní relevantní parametry

- v přípravě léčiv (na rozdíl od výroby) se povinně zaznamenávají pouze údaje o teplotě, **ve výrobě i rel. vlhkost a dif. tlak** a **mikrobiologie**

Parametr		
Teplota	Pracovní prostředí	
	Zima	Léto
	20 ± 2 °C	22 ± 2 °C
	Suroviny a produkty	
	2 - 8 °C, 8 (5) - 15 °C, 15 - 25 °C, < 25 °C	
Rel. vlhkost	45 ± 10 % (nemá převýšit 65 %)	
Dif. tlak mezi místnostmi odlišných tříd čistoty vzduchu	10 - 15 Pa nebo dle projektu	
Další parametry		
Rychlost proudění vzduchu	0,45 m/s	
Počet výměn vzduchu za h	dle projektu (např. 60 - 120)	
Radiace	0,1 - 0,3 µSv/h (příroz. pozadí)	

III Jak je zajištěna čistota vzduchu

Vzduchotechnika přivádí vzduch do místnosti přes koncové filtry HEPA

Typy proudění vzduchu v čistých prostorech



stropní filtrační kazeta s filtrem HEPA

- HEPA = **high efficiency particulate air filter** (vysoce účinný filtr vzduchových částic), musí odstranit 99,97 % částic > 0,3 μm ze vzduchu, který přes něj projde, částice větších velikostí jsou filtrovány s ještě vyšší účinností

Laminární
lepší, dražší

- přívod vzduchu stropem, odsávání podlahou, pro třídy ISO 1 – 5

Nelaminární
horší, levnější

- přívod vzduchu stropem, odsávání podlahou, bočními stěnami nebo stropem, vznikají turbulence a částice se mohou šířit, pro třídy ISO 6 - 9, tj. i C (= ISO 7)

|| Pevné částice

Pevné částice

Příklady částic a jejich velikosti

• **mikroorganismy** nesené vzduchem nejsou ve vzduchu obvykle ve formě jednotlivých buněk, ale jsou nesený mrtvými částicemi o velikosti obvykle $> 10 \mu\text{m}$, většina těchto větších částic pochází od personálu přítomného v čistém prostoru

- malinké kousíčky hmoty rozptýlené ve vzduchu, mohou obsahovat jak neživé, tak živé substance

- kouřové částice - $1 \mu\text{m}$
- bakteriální a plísňové spóry nebo živé bakterie - $0,5 - 2 \mu\text{m}$
- prachové částice - $5 \mu\text{m}$
- ohmatky - $30 \mu\text{m}$
- vlasy - $60 \mu\text{m}$

Rychlosti usazování pevných částic

Průměr (μm)	Rychlost (m/s)	Pokles o 2 m
0,1	$3,048 \cdot 10^{-6}$	7,7 dne
0,5	$1,016 \cdot 10^{-5}$	54,7 hodin
1,0	$3,505 \cdot 10^{-5}$	15,9 hodin
5,0	$7,772 \cdot 10^{-4}$	42,7 minut
10	$3,058 \cdot 10^{-3}$	10,9 minut
100	$2,480 \cdot 10^{-1}$	8,1 sekund

Faktory ovlivňující čistotu čistých prostorů

Množství uvolňovaných částic ze zdrojů kontaminace



Efektivita procesů snižujících počet částic

- vybavení, materiál (suroviny, produkty), stroje a přístroje produkují v čistém prostoru kontaminaci
- **největší samostatný kontrolovatelný zdroj kontaminace jsou zaměstnanci pracující v čistých prostorech**

Používat oblečení pro čisté prostory

- efektivita filtrace vzduchu - filtry HEPA
- efektivita úklidových prací - v čistých prostorech jsou lehce čistitelné omyvatelné povrchy (podlahy, stěny, stropy, nábytek)

Používat úklidové pomůcky určené jen pro čisté prostory

Oblečení pro čisté prostory třídy C

Na rozdíl od třídy A/B (výroba) není vyžadován pro každý vstup čistý sterilní ochranný oděv!

• oblékání je [2+3] v uvedeném pořadí po dezinfekčním umytí rukou popř. odličení

• z oblečení se nemají uvolňovat prakticky žádná vlákna nebo částice
• bavlna se nesmí používat - prašnost!
• doporučená frekvence výměny oděvu dle pokynu IEST-RP-CC-003.3 je 2x týdně

[Kombinéza místo kabátku a kalhot]

Nesterilní rukavice (mimo lam. box - radiační ochrana)

1 Čepice

[1a] [Obličejová rouška]

2 Krátký kabátek má rukávy s pružnými lemy a vysoký límec

5 Sterilní rukavice (laminární box - třída čistoty A)

3 Kalhoty mají nohavice s pružnými lemy

4 Uzavřené antistatické boty



Dekotaminační lepkavá rohož

|| Oblečení pro čisté prostory třídy D

**Zakryté vlasy
(jednorázová čepice)**

Kde je to potřebné zakryté vousy (obličejová rouška, tzv. ústenka)

**Běžný pracovní oděv
(doporučená frekvence výměny je 2× týdně)**

**Vhodná pracovní obuv
(jen pro čisté prostory)**

Vstup přes dekontaminační lepkavou rohož (vyloučení vnášení kontaminace z vnějšku do čistých prostor), každou nohou nejméně 5× šlápnout na rohož

Nesterilní nepráškové gumové nebo plastové rukavice (není požadavek čistých prostorů, ale radiační ochrany při práci s otevřenými zářiči)

Vliv oblečení a druhu činnosti na počet uvolňovaných částic z pracovníků

Činnost	Počet 0,5 µm částic uvolněných za minutu		
	Venkovní oděv	Čepice a dvoudílný oděv	Kombinéza a kukla
Sezení	302000	112000	7450
Kývání rukama	2980000	300000	18700
Otáčení vrškem těla	850000	267000	14900
Chůze	2920000	1010000	56000

|| Před vstupem do čistého prostoru

Nikdo, žádný nástroj nebo zkušební přístroj nevstupuje do čistého prostoru bez předchozího souhlasu vedoucího čistých prostor a musí se seznámit se všemi pravidly a bezpečnostními provozními předpisy pro čisté prostory

Vstup zaměstnanců je přes personální propuť, kde se převléknou. Poslední stupeň propusti ve stavu za klidu je stejné třídy čistoty, jako prostor, do kterého ústí



Personální propuť s překročnou lavicí před lavicí - třída čistoty D, za lavicí C

Oboje dveře do propusti nemají být otevřeny současně - blokace nebo alarm

Úklid čistých prostorů

Sanitace

- správné udržování čistých prostorů je skutečná věda, ať jde o malý prostor třídy C nebo miliardový závod na výrobu polovodičů - je to otázkou zkušeností nebo pokus - omyl
- **Čistý čistý prostor začíná s čistou podlahou čistého prostoru!**

Sanitační plán

- hygienická opatření k **zabezpečení zdravotně nezávadné výroby a přípravy léčiv**, sanitace se skládá ze dvou procesů – úklidu (odstranění veškerého viditelného materiálu) a dezinfekce (snížení počtu mikroorganismů na přijatelnou nižší úroveň), oba procesy lze spojit použitím dezinfekčních prostředků s mycími a čistícími vlastnostmi, nebo použitím dezinfekčních roztoků s přísadou saponátů
- rozpis všech úklidových prací, časových intervalů, používaných dezinfekčních prostředků a osob odpovědných za úklid (*činnosti prováděné denně, týdně, měsíčně*)

Úklidové pomůcky

Bezprašné utěrky, mopy, vědra, vozíky, ždímače, vysavače (s filtry HEPA)

Pracovníci úklidu používají oděvy pro čisté prostory

Úklidové pomůcky pro čisté prostory se nepoužívají v ostatních prostorech

Bavlna se vzhledem ke své prašnosti nesmí v čistých prostorech používat!



Úklidový vozík s mopem vedle karuselové materiállové propusti v úklidové místnosti



Otevřená karuselová materiállová propust'

Pravidla chování pracovníků v čistých prostorech

Fyzicky nemocní lidé (hlavně s respiračním onemocněním) nesmí vstoupit do čistých prostor

Zákaz kouření několik hodin před vstupem do čistých prostor

V čistých prostorech se nesmí jíst, pít, kouřit a žvýkat

Zákaz používání sprejů

V čistých prostorech se nemají nosit náramkové hodinky a šperky a pracovníci nemají být nalíčení

Zákaz řezání a broušení, používání lepicích pásek, lepenky, kůže

Zaměstnanci se nesmí rychle pohybovat

Zákaz kontaktu s holou kůží, mohly by se vytvořit ohmatky a mohlo by dojít ke ztrátě kožního tuku a zvýšení loupavosti pokožky – vždy používat rukavice

Přenos materiálu mezi prostory různého stupně čistoty

Přenos materiálu mezi prostory různého stupně čistoty se uskutečňuje pomocí materiálových propustí

Konstrukce propusti nesmí umožňovat současné otevření obojích dveří

Před vstupem materiálu do propusti je třeba odstranit nepotřebné vnější obaly a v propusti provést dezinfekci postříkem



Uzavřená a otevřená karuselová materiálová propust'



Uzavřená a otevřená materiálová propust'



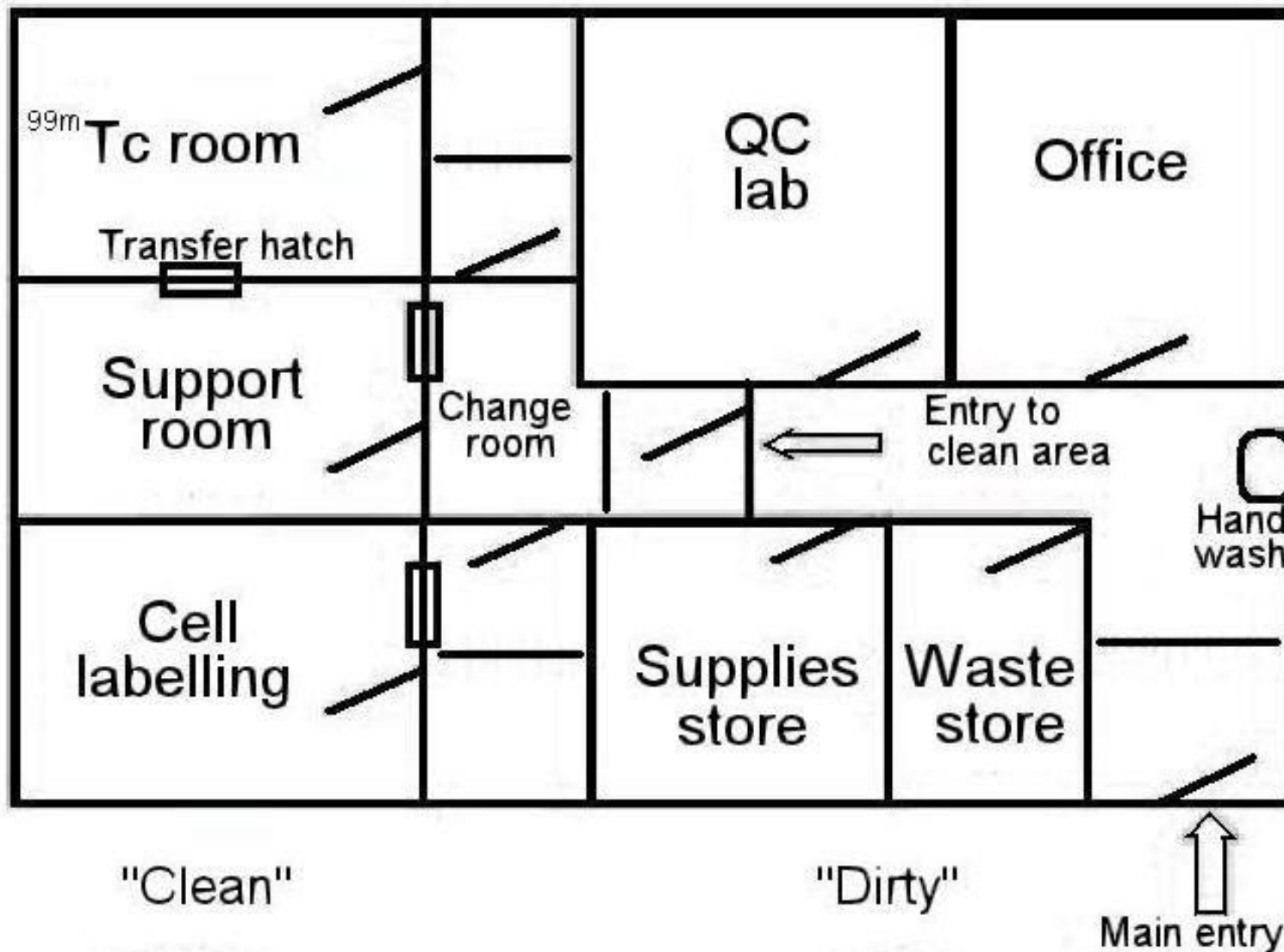
Přenos materiálu mezi prostory různého stupně čistoty z C do A

Jedná se o přenos materiálu z nesterilního prostoru třídy C místnosti do sterilního prostoru třídy A laminárního boxu

Při přenosu se používají sterilní nepráškové gumové nebo plastové rukavice

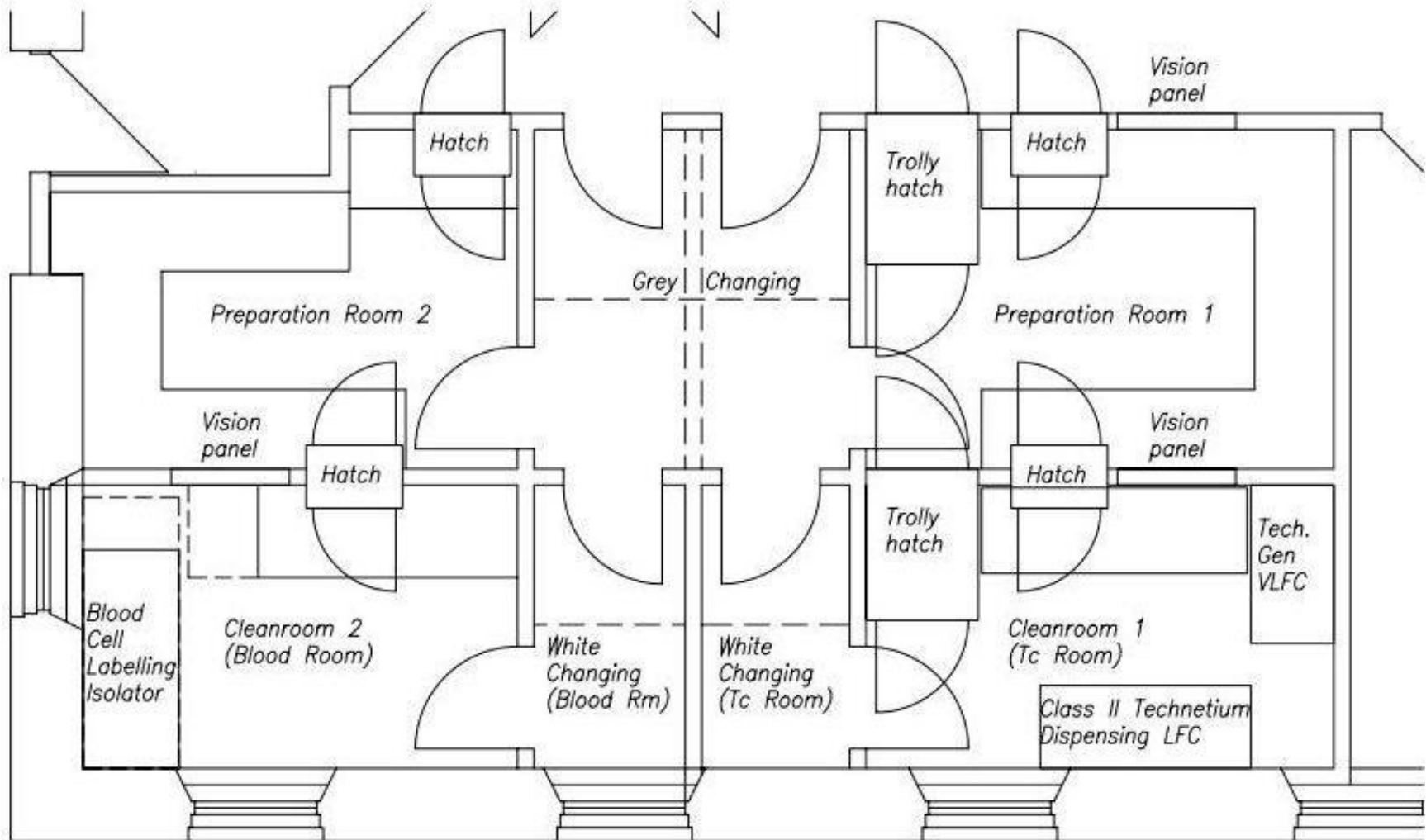
Povrch všech nesterilních předmětů (obaly stříkaček a jehel, stínící pomůcky, pinzety, misky aj.) musí být před umístěním v aseptickém laminárním boxu sanitován. Požadavek vyhl. č. 255/2003 Sb. na sterilitu pracovních pomůcek a obalů přicházejících do kontaktu s léčivým přípravkem při přípravě byl v nové vyhlášce č. 84/2008 Sb. o správné lékařské praxi vypuštěn

Náskres čistých prostor radiofarmacie



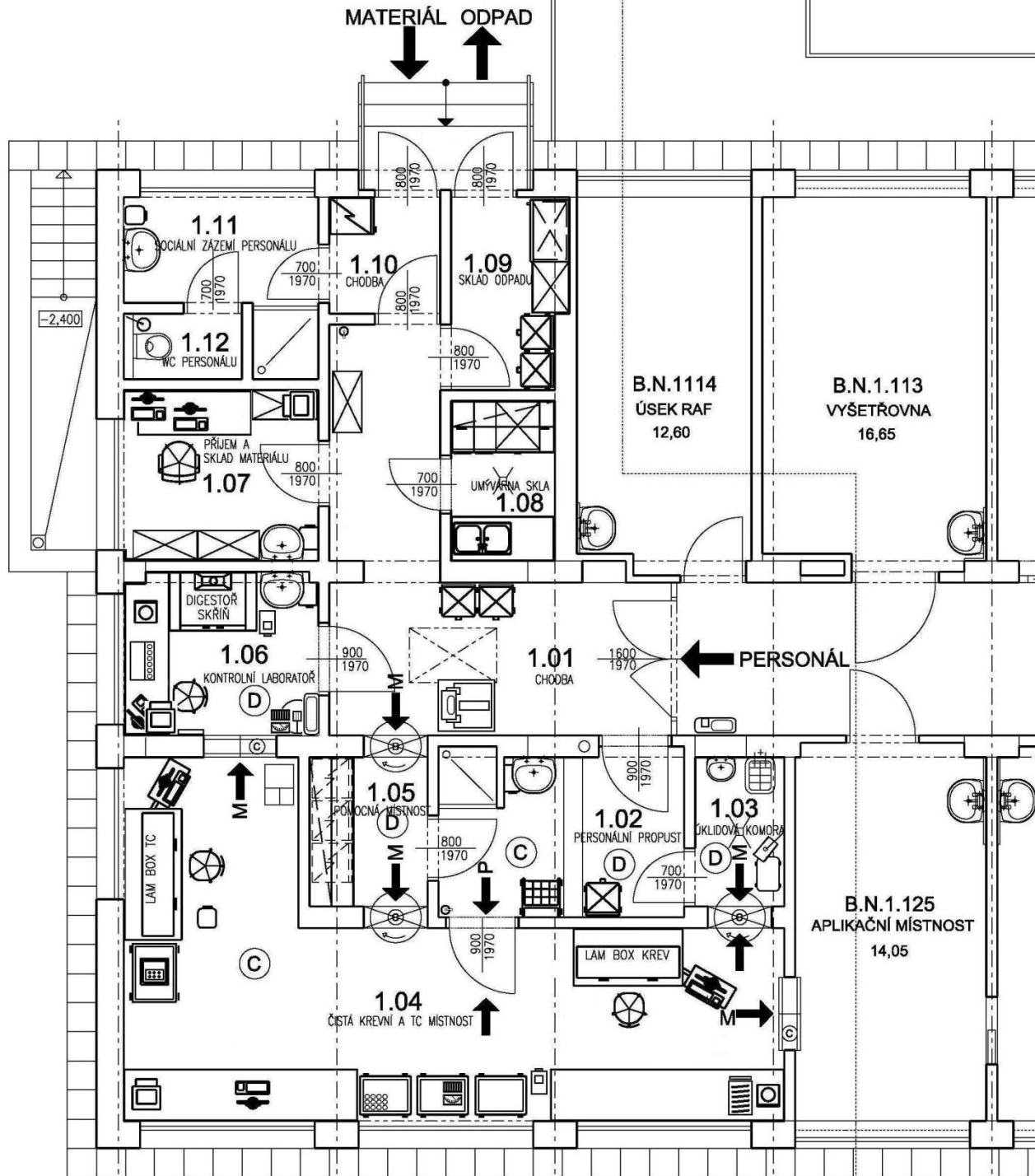
Převzato z *The Radiopharmacy : A Technologist's Guide*, vydala
v roce 2008 EANM

Plán navrženého rozvržení čistých prostor "Aberdeen Radiopharmacy" (VB)



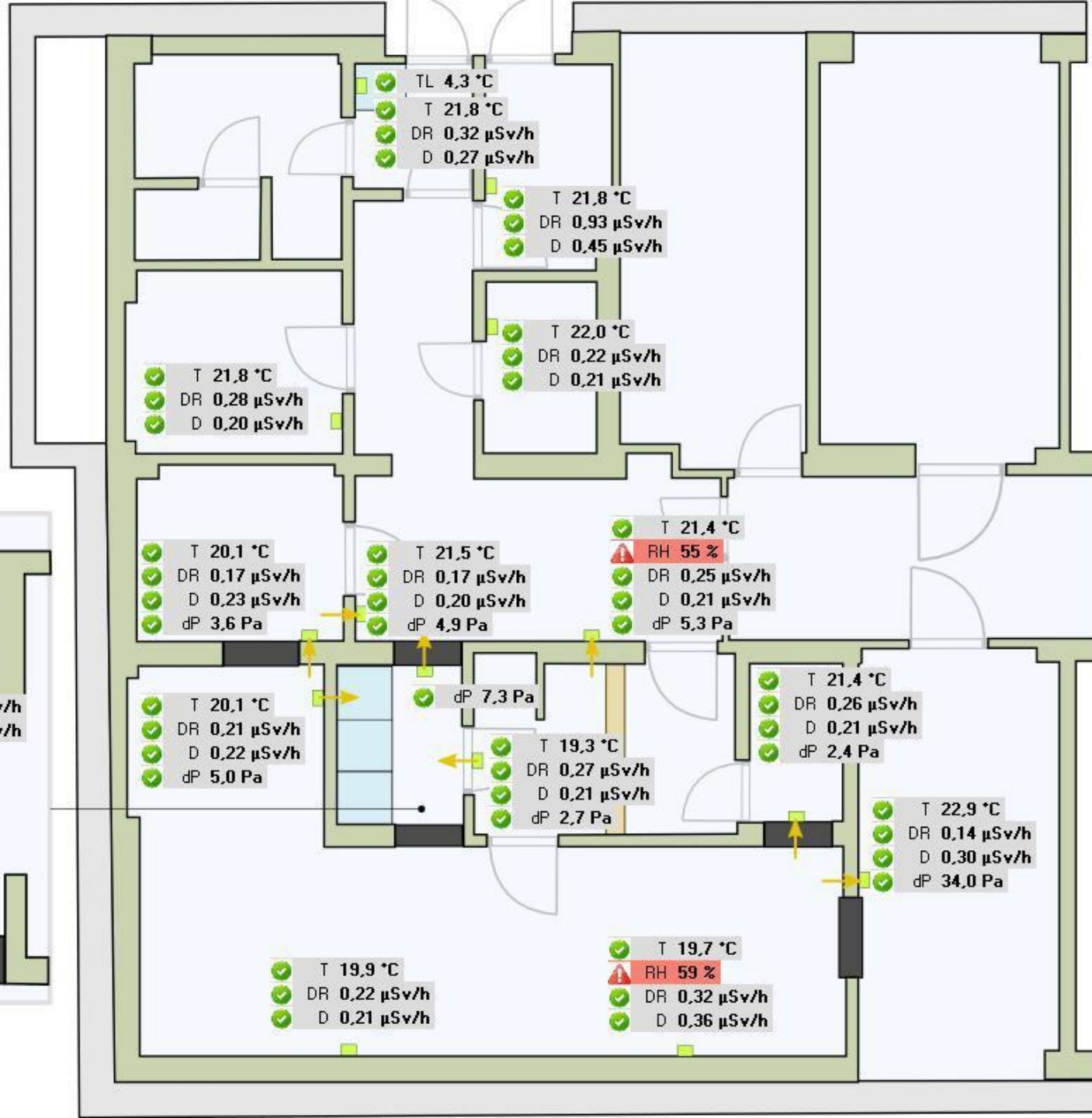
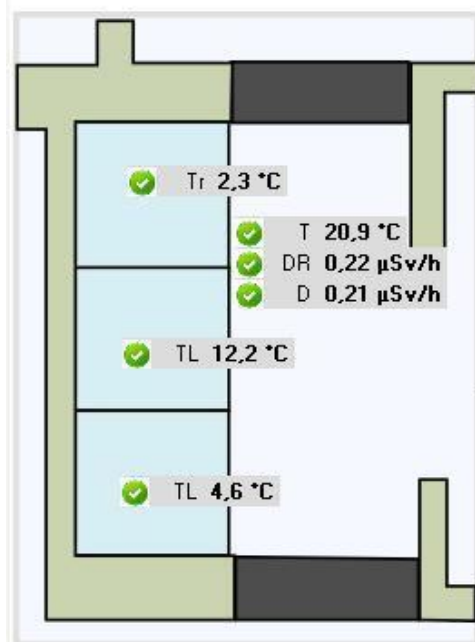
Převzato z *Practical Nuclear Medicine* 3rd ed. (Sharp, Gemmell, Murray, 2005)

Úsek přípravy radiofarmak KNM FN Brno



Monitorovací síť úseku přípravy radiofarmak KNM FN Brno

monitorují se:
teplota
tlak
radiace
vlhkost



|| Závěr

- Stručně byla probrána teorie čistých prostorů s důrazem na čisté prostory pro *přípravu sterilních léčiv*.
 - Dále byly zmíněny praktické aspekty týkající se používání čistých prostorů.
 - Na závěr byly ukázány možnosti rozvržení čistých prostorů a příklad monitorovací sítě sledující veličiny důležité z hlediska správné lékařenské praxe a radiační ochrany při přípravě a používání radiofarmak.
- Požadavky na farmaceutické čisté prostory pro individuální přípravu radiofarmak jsou o stupeň nižší než na čisté prostory pro výrobu radiofarmak, tj. jejich cena a následný provoz jsou u přípravy mnohonásobně méně nákladné než u výroby.
 - Použití čistých prostorů při přípravě sterilních léčiv je potřebné pro validované zajištění jejich jakosti, účinnosti a bezpečnosti pro podání pacientům.

Literatura

- ČSN EN ISO 14644. *Čisté prostory a příslušné řízené prostředí*. Praha : Český normalizační institut, 2000-2007.
- DENNAN, Suzanne, (ed.), DECRISTOFORO, Clemens (ed.). *The Radiopharmacy : A Technologist's Guide*. Vienna : European Association of Nuclear Medicine, 2008. 51 p.
- Environmental Systems Corporation. *Cleanroom Procedures* [online]. Barrie (Canada) : ESC [cit. 15. září 2011]. Dostupné na internetu: <http://www.e-s-c.ca/pdfs/Cleanroom_Protocols_&_Cleaning.pdf>.
- *Garment System Consideration for Cleanrooms and Other Controlled Environments, IEST-RP-CC-003.3*. Rolling Meadows (USA) : Institute of Environmental Sciences and Technologies, 2003.
- LEK-4-Zásady hygienického režimu a jejich uplatňování v zařízeních lékárenské péče. In *Věstník SÚKL*. 1999, roč. 6, č. 12.
- LEK-7-Požadavky na čisté prostory v lékárnách. In *Věstník SÚKL*. 2002, roč. 9, č. 2.
- LEK-9 verze 1-Zacházení s léčivými přípravky ve zdravotnických zařízeních. In *Věstník SÚKL*. 2008, roč. 15, č. 6.

Literatura

- Modul 4: Úklid čistých prostor [online]. [cit. 15. září 2011]. Dostupné na internetu: <<http://hygiene-for-cleaners.eu/pages/czhome/vzdelavaci-moduly/modul-4.php>>.
- SHARP, Peter F. (ed.), GEMMELL, Howard G. (ed.), MURRAY, Alison D. (ed.). *Practical Nuclear Medicine*. 3rd ed. London : Springer–Verlag London Limited, 2005. 382 p. ISBN 1-85233-875-X.
- UST-15 verze 3-Postup zdravotnických pracovníků a prodejců vyhrazených léčiv při podezření na závadu v jakosti léčivého přípravku [online]. Praha : SÚKL, [cit. 15. září 2011]. Dostupné na World Wide Web: <<http://www.sukl.cz/ust-15-verze-3>>.
- Vyhláška č. 84 ze dne 11. března 2008 o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky. In *Sbírka zákonů České republiky*. 2008, částka 25, s. 1104-1125.

Literatura

- Vyhláška Státního úřadu pro jadernou bezpečnost č. 307 ze dne 13. června 2002 o radiační ochraně. In *Sbírka zákonů České republiky*. 2002, částka 113, s. 6362-6540.
- VYR-32 dopl. 1 verze 1-Výroba sterilních léčivých přípravků [online]. Praha : SÚKL, [cit. 15. září 2011]. Dostupné na World Wide Web: <<http://www.sukl.cz/vyr-32-dopl-1-verze-1>>.
- VYR-36- Čisté prostory. In *Věstník SÚKL*. 2008, roč. 15, č. 10.
- Zákon č. 378 ze dne 31. prosince 2007 o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). In *Sbírka zákonů České republiky*. 2007, částka 115, s. 5342-5428.