

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

Platnost od 15. 4. 2016.

Pokyn je vypracován na základě požadavků Přílohy č. 1 k pokynu PE 010-4 PIC/S Pravidla správné praxe pro přípravu léčivých přípravků ve zdravotnických zařízeních (poslední verze platná od 1.3.2014), který byl schválen rezolucí Rady Evropy CM/ResAP(2011)1¹; vyhlášky č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky (dále jen „vyhláška“); pokynu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků a pokynu Ústavu VYR-36 Čisté prostory.

Cílem tohoto pokynu je seznámit lékárníky a zdravotnická zařízení, která jsou podle § 79 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, oprávněna připravovat sterilní léčivé přípravky, s požadavky na jejich přípravu. Jedná se zejména o přípravu infuzních roztoků, injekcí, očních přípravků, roztoků pro parenterální výživu, cytostatik, radiofarmak, humánních autogenních vakcín a přípravků pro genovou terapii. Nutnost stanovit tyto požadavky vyplývá z požadavku na zajištění jakosti, bezpečnosti a účinnosti sterilních léčivých přípravků.

Příprava sterilních léčivých přípravků má probíhat v dobře kontrolovaném prostředí, ve kterém je řízena koncentrace částic ve vzduchu, a které je konstruováno a využíváno takovým způsobem, aby se minimalizovalo zanesení, generování a zadržování částic uvnitř prostoru. Je to prostor, v němž jsou také řízeny ostatní relevantní parametry např. teplota, vlhkost a tlak. Tyto čisté prostory, přístupné pouze propustmi (se systémem dvojítkých dveří) pro zaměstnance a/nebo pro zařízení a materiály, mají být udržovány v souladu s vhodným standardem čistoty a má do nich být přiváděn vzduch, který prošel filtry přiměřené účinnosti (např. filtry HEPA nebo ULPA).

Různé činnosti, jako příprava výchozích látek a obalových materiálů, dále příprava vlastního přípravku a jeho plnění, mají probíhat v oddělených prostorech v rámci čistých prostor.

Čisté prostory pro přípravu sterilních přípravků jsou klasifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí. Každá činnost související s přípravou vyžaduje přiměřenou úroveň čistoty prostředí za provozu, aby bylo minimalizováno riziko mikrobiální nebo částicové kontaminace produktu nebo zpracovávaných materiálů. Aby bylo dosaženo požadovaných podmínek ve stavu "za provozu", mají být tyto prostory navrženy tak, že bude dosaženo určité definované úrovně čistoty vzduchu ve stavu "za klidu".

Stav "za klidu" je stav, ve kterém jsou zcela nainstalována zařízení a tato zařízení jsou v provozu bez přítomnosti zpracovávaného produktu a obalového materiálu, a nejsou zde přítomni žádní pracovníci. Stav "za provozu" je stav, kdy jsou zařízení v běžném provozu s předepsaným počtem pracovníků. Stav „za provozu“ a „za klidu“ by měl být definován pro každou místnost nebo místo přípravy.

Pro přípravu sterilních léčivých přípravků jsou rozlišeny 4 třídy čistoty vzduchu. Maximálně přípustný počet částic pro jednotlivé třídy čistoty vzduchu je uveden v příloze č. 2 vyhlášky (viz Tabulka č. 1). Čisté prostory a zařízení by měly být klasifikovány v souladu s EN ISO 14644-1.

Tabulka č. 1

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic /m ³ o velikosti rovné nebo větší			
	Za klidu		Za provozu	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900

¹ Rezoluce Rady Evropy CM/ResAP(2011)1 o požadavcích na zajištění jakosti a bezpečnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárnách pro zvláštní potřeby pacientů přijatá Výborem ministrů dne 19.1.2011

C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nedefinováno	nedefinováno

Třída čistoty A: Pracovní prostor pro vysoce rizikové činnosti, např. plnění místo, zásobník pro zátky, otevřené ampule a lahvičky, provádění aseptického propojení. Tyto podmínky lze zajistit vzduchotechnickými systémy s laminárním prouděním vzduchu. Systémy laminárního proudění vzduchu mají zajišťovat homogenní rychlost proudění vzduchu v rozsahu 0,36 – 0,54 m/s (doporučená hodnota) v pracovním místě v případě otevřeného pracovního prostředí. Zachování laminarity proudění má být prokázáno a validováno.

Třída čistoty B: Pro aseptickou přípravu a plnění, prostor obklopující prostředí třídy A.

Třída čistoty C a D: Pracovní prostor pro provádění méně kritických činností při přípravě sterilních léčivých přípravků.

Konstrukce čistého prostoru

Čistý prostor lze řešit jako montovanou vestavbu do stávajícího objektu.

Stěny čistého prostoru tvoří příčky, které jsou opatřeny otěruvzdorným a omyvatelným nátěrem. V příčkách mohou být osazena okna jak pro přívod denního světla (neotevíratelná okna), tak pro kontrolu a komunikaci mezi pracovníky.

Podlahová krytina tvoří fabion mezi stěnou a podlahou čistého prostoru. Na hranicích zón s rozdílnou třídou čistoty se umísťují diferenční přetlakoměry pro vizuální kontrolu tlakového spádu.

Dveře mohou být plné nebo prosklené, případně otočné. Dveře musí být hladké bez prolisů a viditelného těsnění okolo oken a se spodní výsuvnou těsnicí lištou. U personální a materiálové propusti jsou opatřeny zvukovou a optickou signalizací současného otevření dveří.

Okna jsou pevná, neotvíratelná, zdvojená ze speciálního profilu, do kterého jsou osazena a zatmelena tabulová skla. Povrch zasklení plynule navazuje na povrch příčky nebo dveří.

Těsný kazetový podhled se skládá z nosného rastru, v němž jsou uchyceny jednotlivé kazety. Podhled je pomocí závěsových tyčí uchycen na nosné konstrukci stropu prostoru. Součástí podhledu jsou vzduchotechnické nástavce s HEPA nebo ULPA filtry pro přívod vzduchu do čistého prostoru a zapuštěná osvětlovací tělesa.

Všechny viditelné díly čisté vestavby jsou opatřeny epoxidovým práškovým nátěrem. Všechny spáry jsou zatmeleny.

Celá soustava podhledů a příček je vodivě pospojována a napojena na uzemnění objektu.

Osvětlení čistého prostoru se řeší zapuštěnými uzavřenými a těsnými zářivkovými svítidly. Světla musí být v příslušném provedení dle stupně čistoty prostředí.

Veškeré rozvody jsou vedeny buď v příčkách, nebo v servisním prostoru za příčkou.

Celý čistý prostor je čištěn mokřím způsobem, tomu musí být celá konstrukce přizpůsobena.

Vzduchotechnika (VZT)

VZT tvoří nejdůležitější část čistého prostoru. Úkolem VZT je chránit personál, produkt i okolní prostředí. Největší důraz je kladen na čistotu přiváděného vzduchu, kterou zajišťuje třístupňová filtrace s koncovým HEPA nebo ULPA filtrem. Dalším parametrem je vytvoření tlakového spádu dle zón s rozdílnou třídou čistoty. Celý čistý prostor (ČP) je v přetlaku vůči okolí s rozdílem 10–15 Pa na hranicích zón. Přetlak v ČP stoupá s rostoucí třídou čistoty (kromě zvláštních případů).

Důležitý je způsob distribuce vzduchu uvnitř jednotlivých místností. Jeho návrh by měl zohledňovat ochranu produktu, personálu a co nejrychlejší odvod nečistot.

Součástí VZT čistého prostoru jsou i laminární pole (LF) a laminární boxy (LB). Laminární pole je jednosměrný homogenní proud vzduchu o rychlosti 0,45 m/s $\pm$ 20 %. Pole může být vytvořeno z VZT prvků volně v místnosti se zástěnou po obvodu a je i v laminárních boxech (LB). Laminární pole zajišťuje vysoký

stupeň ochrany produktu. LB se rozlišují podle směru proudění na horizontální a vertikální a podle typu ochrany. LB chrání buď produkt nebo produkt a člověka (např. biohazard). Nejvyšší stupeň ochrany zajišťují tzv. izolátory, uzavřené systémy, do kterých se přivádí i odvádí vzduch přes HEPA filtry a práce v nich probíhá v podtlaku a pomocí rukavic.

Přívod vzduchu do čistých prostor zajišťuje centrální klimatizační jednotka s celkovou úpravou přiváděného vzduchu. Celkový průtok vzduchu přiváděného centrální klimajednotkou je navržen především s ohledem na zajištění požadovaného počtu výměn vzduchu v místnostech, na odvod tepelných zisků, vlhkosti, nečistot atd., a na pokrytí technologických odtahů.

Varovný systém má indikovat selhání přívodu vzduchu. Indikátory tlakových rozdílů mají být umístěny mezi jednotlivými prostory, kde jsou tyto rozdíly důležité. Tlakové rozdíly jsou významné pro ochranu produktu, mají být správně navrženy, ověřeny v rámci validace a dále pravidelně kontrolovány, monitorovány a dokumentovány. Je nutné sledovat, zda se tlakové rozdíly pohybují v odpovídajícím rozmezí.

V prostorech třídy čistoty A/B jsou zakázány kanály a výlevky pro odpady. V prostorech nižších tříd mají být mezi zařízeními nebo výlevkou a odpadem umístěny vzduchové zábrany a podlahové odpady mají být vybaveny sifony nebo vodní uzávěrkou k zabránění zpětného toku.

Šatny mají být navrženy jako propusti a používány k fyzickému oddělení různých stupňů převlékání a k minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace ochranného oděvu. Prostor propustí má být účinně vymýván filtrovaným vzduchem. Poslední prostor propustí ve stavu „za klidu“ má být stejné třídy čistoty jako prostor, do kterého ústí. Použití oddělených převlékárny pro vstup a výstup do čistých prostor je žádoucí při zpracování vysoce účinných látek. Zařízení pro umývání rukou mají být umístěna v prvním stupni propustí.

Oboje dveře do propustí nesmí být otevřeny současně. Vhodné je využívat systém vzájemné blokace dveří nebo má být v činnosti světelné nebo zvukové varovné zařízení, které má zabránit současnému otevření více než jedné dveří. Obdobným způsobem má být řešeno také současné otevření obou dveří a/nebo oken v materiálové propusti (prokládací okna).

Na čisté prostory by měly bezprostředně navazovat pomocné prostory jako je sklad materiálu a pracovních pomůcek, úklidová místnost, sprcha pro případ havárie a kancelář pro administrativní činnost spojenou s přípravou.

Pravidelná preventivní údržba a sanitace

Čisté prostory patří mezi kritické systémy. Z tohoto důvodu je nutné, aby byly stále udržovány v dobrém technickém stavu. Pro čisté prostory a vzduchotechnický systém má být vypracován preventivní plán údržby a sanační plán, který má zahrnovat:

- úplný popis čistých prostor a vzduchotechnického systému
- rozdělení částí a prvků čistých prostor a vzduchotechnického systému na kritické a nekritické z pohledu provozu a údržby
- popis pravidelných činností údržby (např. výměna HEPA filtrů) a sanitací
- intervaly pravidelných činností údržby a sanitací
- zodpovědnosti jednotlivých pracovníků

Cílem pravidelné preventivní údržby je zajistit standardní provoz čistých prostor a vzduchotechnického systému bez poruch, alarmů a odchylek, které mohou ohrozit provoz čistých prostor.

Pracovníci

Sterilní příprava má být prováděna pouze náležitě proškolenými pracovníky.

Pro pohyb pracovníků, materiálu a úklid prostor mají existovat přesně definovaná pravidla, která snižují na minimum částicovou a mikrobiální kontaminaci.

Přístup pracovníků má být omezen a vstup personálu i materiálu do čistého prostoru má probíhat podle definovaného postupu (převlékání a očista pracovníků, očista a dezinfekce materiálu). Rozsah a postupy mají být stanoveny v závislosti na definované třídě čistoty.

Pracovníci mají používat speciální oblečení v závislosti na třídě čistoty.

Popis oblečení pro jednotlivé třídy čistoty:

Třída A/B: Pokrývka hlavy (kukla) má dokonale zakrývat vlasy a kde je to potřebné i vousy a má být zasunuta pod límec kombinézy. Přes tvář má být nasazena maska, bráníci uvolňování kapiček. Na ruku mají mít pracovníci vysterylizované, nepráškové gumové nebo plastové rukavice, na nohou vysterylizovanou nebo vydezinfikovanou obuv nebo návleky. Spodní konce kalhot mají být zasunuty do obuvi nebo návleků a rukávy kombinézy mají být zasunuty do rukavic. Ochranný oblek nemá prakticky uvolňovat žádná vlákna a částice a má zachycovat částice odloučené z povrchu těla.

Třída C: Vlasy a kde je potřebné i vousy mají být zakryty. Oblečení má sestávat z krátkého kabátku a kalhot, nebo z kombinézy, rukávy mají být na zápěstí utaženy, kabátek mít vysoký límec, a na nohou mají být vhodné boty nebo návleky. Z oblečení se nemají uvolňovat žádná vlákna nebo částice.

Třída D: Vlasy a kde je potřebné i vousy mají být zakryty. Má se používat běžný ochranný oděv a vhodná obuv nebo návleky. Mají být přijata vhodná opatření k vyloučení vnášení kontaminace do čistých prostor.

Do personálních propustí vedoucích do třídy čistoty B a C by se nemělo vnášet venkovní oblečení. Pro každého pracovníka má být zajištěn čistý sterilní ochranný oděv pro každý jednotlivý pracovní vstup do těchto prostor. Rukavice se mají pravidelně dezinfikovat během pracovní činnosti. Obličejové roušky a rukavice se mají měnit alespoň při každém přerušení pracovního cyklu.

Čištění a následné zacházení s oděvy do čistých prostorů má být prováděno podle písemných postupů a mělo by zajistit, aby se na nich nezachytily kontaminanty, které by se mohly později uvolňovat. Praní by mělo být prováděno v k tomu určených pračkách a sušičkách.

Příprava sterilních léčivých přípravků

Sterilní příprava léčivých přípravků se dělí na:

- přípravu terminálně sterilizovaných léčivých přípravků
- aseptickou přípravu léčivých přípravků

Požadavky na přípravu terminálně sterilizovaných přípravků:

Příprava komponentů a většiny léčivých přípravků má probíhat nejméně v prostředí třídy čistoty D z důvodu snížení rizika mikrobiální a částicové kontaminace. Tam kde je mimořádné mikrobiologické riziko pro produkt (např. podporuje růst mikroorganismů) nebo je dlouhodobě uskladněn před sterilizací nebo není zpracováván v uzavřených nádobách, má být příprava prováděna v prostředí třídy C.

Plnění produktů pro terminální sterilizaci má být prováděno nejméně v prostředí třídy čistoty C.

V případě mimořádného rizika kontaminace léčivého přípravku z prostředí, např. z důvodu pomalého plnění nebo plnění širokohrdlých nádob, nebo při vystavení přípravku vlivům vnějšího prostředí na dobu delší než několik sekund, má být plnění prováděno v prostoru třídy čistoty A v prostředí nejméně třídy čistoty C. Příprava a plnění masť, krémů, suspenzí a emulzí má být obvykle prováděna v prostředí třídy čistoty C.

Tabulka č. 2 Příklady postupů pro terminálně sterilizované léčivé přípravky prováděné v různých třídách čistoty prostředí.

Třída čistoty	Příklady postupů
A	Plnění léčivých přípravků při vysoké míře rizika
C	Příprava roztoků při vysoké míře rizika. Plnění léčivých přípravků
D	Příprava roztoků a komponentů pro následné plnění

Zvláštní požadavky pro aseptickou přípravu:

Po omytí má být s komponenty manipulováno nejméně v prostředí třídy čistoty D. Manipulace se sterilními výchozími materiály a komponenty, pokud nejsou následně předmětem sterilizace nebo filtrace pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy, má probíhat v prostředí třídy čistoty A.

Příprava roztoků, které mají být během procesu sterilně filtrovány, má probíhat v prostředí třídy čistoty C. Pokud nejsou filtrovány, příprava materiálů a přípravků má být prováděna v prostředí třídy čistoty A.

Manipulace a plnění asepticky připravovaných léčivých přípravků (otevřené a uzavřené postupy) má probíhat v prostředí třídy čistoty A v boxu s laminárním prouděním (LB), v přetlakovém biobezpečnostním boxu typu biohazard (BSC) nebo v izolátoru. V místnosti má být přetlak vzduchu (ideálně 10 – 15 Pascalů) a průtok vzduchu do sousedních prostor s nižším tlakem, chránící přípravek před kontaminací.

Tabulka č. 3 Příklady postupů aseptické přípravy prováděné v různých třídách čistoty

Třída čistoty	Příklady postupů při aseptické přípravě
A	Aseptická příprava a plnění
C	Příprava následně filtrovaných roztoků
D	Manipulace s komponenty po omytí

Příprava při podtlaku v izolátoru, která chrání pracovníka a prostředí před kontaminací, má být využita pouze při přípravě nebezpečných léčivých přípravků (zejména cytostatik a přípravků pro genovou terapii), a to za dodržení všech opatření zamezujících kontaminaci léčivého přípravku (např. vhodnou kvalitou vzduchu v pozadí, přetlakem uzavřených vstupů).

Pro přípravu ostatních nebezpečných léčivých přípravků nejsou vhodné boxy s laminárním prouděním (LB). Místo nich mají být použity biohazardy (BSC) se svislým prouděním vzduchu směrem dolů a svislým výstupem z boxu, nikoliv směrem k pracovníkovi, nebo izolátory.

Vzhledem k tomu, že se u asepticky připravovaných léčivých přípravků neprovádí terminální sterilizace, má zásadní význam mikrobiologická čistota prostředí, v němž se přípravky připravují. Proto má být prostředí pravidelně kontrolováno z hlediska mikrobiální čistoty. Pokud není dostatečně zdůvodněno jinak, má okolní prostředí LB a BSC splňovat požadavky čistoty třídy B nebo C, pro izolátory minimálně třídu čistoty D.

Tabulka č. 4 Přehled doporučených minimálních tříd čistoty

	Pracovní prostředí	Prostředí zázemí
LB/BSC	Třída čistoty A	Třída čistoty B nebo C
izolátor	Třída čistoty A	Třída čistoty D

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

Úklid a sanitace

Čisté prostory mají být pravidelně uklizeny a sanitovány podle schváleného postupu. Pracovníci provádějící úklid mají být proškoleni.

Pomůcky pro úklid mají být používány a skladovány tak, aby bylo minimalizováno riziko mikrobiální kontaminace. Hlavy mopů mají být jednorázové nebo mají být po každém úklidovém cyklu sterilizovány.

Čistící a dezinfekční prostředky nemají obsahovat živé mikroorganismy. Prostředky používané v prostředích třídy čistoty A a B mají být sterilní, bez spor, a má být prováděna jejich pravidelná obměna dle schváleného postupu.

Účinnost úklidu má být prokazována pravidelným odběrem mikrobiologických vzorků z povrchů, např. pomocí kontaktních misek nebo stěrů (pro méně dostupná místa).

Ke snížení možnosti kontaminace mikroorganismy vytvářejícími spory mají být používány sporocidní čisticí prostředky. Virucidní čisticí prostředky mají být používány tam, kde se pracuje s krevními produkty.

Sterilní alkoholové spreje a další materiály (např. čisticí a dezinfekční prostředky) vnášené do čistých prostor mají mít stanovenou dobu použitelnosti.

Dokumentace

Pro jednotlivé činnosti spojené s přípravou sterilních léčivých přípravků mají být vypracovány písemné postupy, schválené osobou odpovědnou za přípravu sterilních léčivých přípravků. Postupy mají být při každé změně aktualizovány a ve stanovených termínech pravidelně revidovány. Veškeré činnosti mají být

dokumentovány v souladu s vyhláškou. Záznamy o přípravě a dokumentace se uchovávají nejméně po dobu 5 let.

Měření a testy pro čisté prostory

Metody testování čistých prostor a vzduchotechnických systémů jsou popsány v normách EN ISO 14644 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí. Veškerá použitá měřidla mají být před prováděním měření a testy kalibrována.

Monitoring

Monitoring sestává z klasifikace „za klidu“ (validace) a sledování „za provozu“.

Klasifikace „za klidu“

Provádí se:

- při uvedení do provozu (instalační klasifikace)
- následných změnách nebo údržbě
- při pravidelné validaci – zpravidla jednou ročně (viz Tabulka č. 5)

Tabulka č. 5 Doporučená četnost klasifikačních zkoušek

Boxy s laminárním prouděním LB/BSC	
Počty částic	jednou ročně
Četnost výměny vzduchu v místnosti za hodinu	jednou ročně
Rychlost proudění vzduchu na pracovním místě	jednou ročně
Kontrola integrity filtrů HEPA/ULPA	jednou ročně
Izolátory	
Zkouška výstražné funkce izolátoru	jednou ročně
Zkouška těsnosti izolátoru	jednou ročně
Kontrola integrity filtrů HEPA	jednou ročně

K opakování klasifikačních zkoušek nebo ke zvýšení jejich četnosti vede:

- zjištěné odchylky (např. výsledky mimo specifikaci)
- zásahy do prostředí (např. stavební práce)
- změny (např. výměna HEPA filtrů) a opravy

Sledování prostředí „za provozu“

Provádí se fyzikální monitoring a mikrobiologický monitoring. Jejich výsledky mají být vyhodnocovány a aktivně využívány, nemají sloužit pouze pro účely vedení záznamů. Doporučená četnost fyzikálního a mikrobiologického monitoringu je uvedena v Tabulce č. 6 a 8. Optimální četnost monitoringů závisí na konkrétních činnostech a pracovním prostředí. Limity pro fyzikální monitoring kontrolovaných prostor a zařízení uvádí Tabulka č. 7 a Doporučené limity pro mikrobiologický monitoring za provozu obsahuje Tabulka č. 9.

Tabulka č. 6 Doporučená četnost fyzikálního monitoringu

Boxy s laminárním prouděním LB/BSC	
Tlakové rozdíly mezi místnostmi	Před zahájením práce, obvykle denně
Tlakové rozdíly ve filtrech HEPA/ULPA (pracovní místo)	Před zahájením práce, obvykle denně
Počty částic	Čtvrtletně v provozním stavu
Izolátory	
Tlakové rozdíly ve filtrech HEPA	Před zahájením práce, obvykle denně
Neporušenost rukávců izolátoru	Vizuální kontrola při každém cyklu
Zkouška udržení tlaku izolátoru (s nasazenými rukavicemi)	Jednou týdně

Tabulka č. 7 Limity pro fyzikální monitoring kontrolovaných prostor a zařízení

Tabulka 6.1 - Limity pro významný monitoring kontrolovaných prostor a zařízení							
Třída	Maximální počet částic ve vznosu/m ³ rovný nebo větší				Četnost výměny vzduchu (počet/hodinu)	Rychlost proudění vzduchu (m/s ± 20%)	Tlakové rozdíly k místnosti s nižší třídou čistoty (Pa)
	za klidu		za provozu				
	0,5µm	5,0µm	0,5µm	5,0µm			
A	3 520	20	3 520	20	N/A	0,45 HLF 0,35 VLF	N/A LB > 15 izolátor
B	3 520	29	352 000	2 900	> 20	N/A	> 10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	> 20	N/A	> 10
D	3 520 000	29 000	nedefinován	nedefinován	> 10	N/A	> 10

Vysvětlivky:

N/A = údaj se neuvádí

HLF = vodorovné laminární proudění

VLF = svislé laminární proudění

Mikrobiologický monitoring

Vzhledem k tomu, že se standardně neprovádí zkoušky na mikrobiologickou čistotu konečného léčivého přípravku nebo, že se léčivý přípravek používá ještě dříve, než jsou známy výsledky zkoušek, je mimořádně důležité provádět mikrobiologický monitoring. Jde o potvrzení, že léčivý přípravek pravděpodobně není kontaminován. Postupy pro kontrolu přípravy by měly zahrnovat provádění zkoušek sterility konečných produktů ve stanovených intervalech v závislosti na rozsahu a četnosti přípravy.

Tabulka č. 8 Doporučená četnost mikrobiologického monitoringu

	Pracovní prostředí třídy čistoty A	Okolní prostředí
Spadové misky	Při každém pracovním cyklu	Jednou týdně
Otisky prstů z rukavic	Na konci každého pracovního cyklu	Na konci každého pracovního cyklu
Vzorky z povrchů (tampóny nebo kontaktní destičky)	Jednou týdně	Jednou měsíčně
Vzorky aktivního vzduchu	Jednou za čtvrtletí	Jednou za čtvrtletí

Tabulka č. 9 Doporučené limity pro mikrobiologický monitoring za provozu

Doporučené limity mikrobiální kontaminace ^{a)}				
Třída	Vzorek vzduchu (CFU/m ³)	Spadové misky Ø 90 mm (CFU/4 hodiny) ^{b)}	Kontaktní destičky Ø 55 mm (CFU/destička)	Otisk rukavice, 5 prstů (CFU/rukavice)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Vysvětlivky:

a) průměrné hodnoty

b) jednotlivé spadové misky mohou být exponovány po dobu kratší než 4 hodiny. V tom případě mají být limity odpovídajícím způsobem sníženy