

Název dokumentu: **Pavilon C03**

|                  | Jméno                      | Funkce         | Datum | Podpis |
|------------------|----------------------------|----------------|-------|--------|
| <b>Zpracoval</b> | Lucie Flajšarová           | Vedoucí QA, QP |       |        |
| <b>Ověřil</b>    | Kateřina Pilátová          | Vedoucí výroby |       |        |
|                  | Lenka Zdražilová<br>Dubská | Vedoucí QC     |       |        |
| <b>Schválil</b>  | Dalibor Valík              | Vedoucí ACIU   |       |        |

## **0. OBSAH A SEZNAM PŘÍLOH, OBRÁZKŮ A TABULEK**

### **0.1. Obsah**

|                                                                          |          |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>0. OBSAH A SEZNAM PŘÍLOH, OBRÁZKŮ A TABULEK .....</b>                 | <b>1</b> |
| 0.1. Obsah .....                                                         | 1        |
| <b>1. HISTORIE DOKUMENTU .....</b>                                       | <b>3</b> |
| <b>2. ÚČEL .....</b>                                                     | <b>3</b> |
| <b>3. DEFINICE POJMŮ A ZKRATEK .....</b>                                 | <b>3</b> |
| 3.1. Zkratky .....                                                       | 3        |
| <b>4. ÚVOD .....</b>                                                     | <b>4</b> |
| 4.1. Legislativní podklady .....                                         | 4        |
| 4.2. Aktuální rozsah činností ACIU .....                                 | 5        |
| 4.2.1. Protinádorová vakcína na bázi dendritických buněk .....           | 5        |
| 4.2.2. Alogenní MSC z tukové tkáně pro léčbu epidermolysis bullosa ..... | 5        |
| 4.2.3. Vývoj a výzkum .....                                              | 5        |
| <b>5. STRATEGIE MASARYKOVY UNIVERZITY NA VÝROBU LP .....</b>             | <b>5</b> |
| 5.1. Přehled požadavků na jednotlivá patra .....                         | 6        |
| <b>6. BIOTECHNOLOGICKÁ VÝROBA PROTEINŮ (BVP) - NOVÉ .....</b>            | <b>6</b> |
| 6.1. Umístění prostor .....                                              | 6        |
| 6.2. Dispozice prostor .....                                             | 6        |
| 6.3. Čisté prostory BVP .....                                            | 6        |
| 6.3.1. Výrobní prostory .....                                            | 6        |
| 6.4. Prostory skladů a laboratoří QC .....                               | 7        |
| 6.5. Přístrojové vybavení výroby BVP .....                               | 7        |
| 6.6. Přístrojové vybavení skladů .....                                   | 8        |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7. REKONSTRUKCE VÝROBY SOMATOBUNĚČNÉ TERAPIE.....</b> | <b>8</b>  |
| 7.1. Stávající stav .....                                | 8         |
| 7.2. Požadované úkony rekonstrukce ČP .....              | 9         |
| 7.3. Obnova přístrojového vybavení .....                 | 9         |
| <b>8. GENOVÁ TERAPIE – NOVÁ VÝROBNA.....</b>             | <b>10</b> |
| 8.1. Nové výrobní prostory pro genovou terapii.....      | 10        |
| 8.1.1. Čisté prostory.....                               | 10        |
| 8.2. Laboratoře QC.....                                  | 11        |
| 8.3. Přístrojové vybavení jedné výrobní GT.....          | 11        |
| <b>9. VŠECHNY VÝROBY .....</b>                           | <b>12</b> |
| 9.1. Prostory .....                                      | 12        |
| 9.1.1. Vstupní filtr - přepážka .....                    | 12        |
| 9.1.2. Vstupní filtr – centrální šatna.....              | 12        |
| 9.1.3. Materiálová propust nejen do ČP.....              | 12        |
| 9.1.4. Personální propust nejen do ČP.....               | 12        |
| 9.1.5. Kancelářské prostory.....                         | 12        |
| 9.2. Požadavky na vnitřní prostředí .....                | 12        |
| 9.3. Parametry konstrukčních prvků .....                 | 13        |
| 9.4. Počet pracovních dnů a směnnost .....               | 13        |
| 9.5. Počet pracovníků .....                              | 13        |
| 9.6. Způsob ochrany pracovníků .....                     | 13        |
| 9.7. Ochrana životního prostředí .....                   | 13        |
| 9.8. Požadavky na řídicí systémy/software .....          | 14        |
| 9.9. Média a energie.....                                | 14        |
| <b>10. TESTY A DOKUMENTACE .....</b>                     | <b>14</b> |
| <b>11. ŠKOLENÍ, SERVIS A VALIDACE .....</b>              | <b>14</b> |
| <b>12. ZÁVĚR .....</b>                                   | <b>14</b> |
| <b>13. PŘÍLOHY .....</b>                                 | <b>14</b> |

**1. HISTORIE DOKUMENTU**

| Verze č. | Popis změny                                                                                                                                                                   | Datum        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1.       | Vznik dokumentu                                                                                                                                                               | 01. 02. 2021 |
| 2.       | 2. doplnění celé budovy C03 a použití již zpracované studie.<br>5. doplnění kapitoly 5.1 – Přehled požadavků na jednotlivá patra<br>8.1 doplnění možnosti využití 1.PP pro GT | 10. 03. 2022 |
| 3.       | 8.1.1. dopřesnění požadavků na ČP GT<br>Příloha – Studie Masarykova univerzita – studie C3                                                                                    | 16. 03. 2022 |

**2. ÚČEL**

Tato uživatelská specifikace byla vytvořena jako souhrn požadavků na vybudování nových výrobních, kontrolních a skladovacích prostor a rekonstrukci stávajících, které budou sloužit pro vývoj a výrobu produktů v GMP kvalitě.

Požadavky uvedené v tomto dokumentu budou sloužit jako zadávací podklady pro studii na realizaci nových výrobních prostor v režimu GMP a na rekonstrukci stávajících prostor v budově C03.

V roce 2021 byla vypracována studie na vybudování nových GMP jednotek ve 2.NP a 3.NP budovy C03. Oproti zpracované studii došlo ke změně záměru použít pro vestavby výrobních GMP jednotek nejen 2. NP a 3.NP, nýbrž celou budovu C03. Přičemž jako další prostory vhodné pro výrobu LP byly vyhodnoceny prostory v 1.PP.

**3. DEFINICE POJMŮ A ZKRATEK****3.1. Zkratky**

|           |                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------|
| ČP        | – čisté prostory                                               |
| QC        | - kontrola kvality (quality control)                           |
| ACIU      | – Advanced Cell Immunotherapy Unit                             |
| FÚ LF MU  | – Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity |
| SVP (GMP) | - správná výrobní praxe (good manufacturing practice)          |
| (H)LP     | - (hodnocený) léčivý přípravek                                 |
| DB        | - dendritické buňky                                            |
| EPS       | - elektrická požární signalizace                               |
| MB        | - mikrobiologický                                              |
| MSC       | - mezenchymální kmenové buňky                                  |
| SBT       | - somatobuněčná terapie                                        |
| BVP       | - biotechnologická výroba proteinů                             |
| GT        | - genová terapie                                               |
| VZT       | - vzduchotechnika                                              |
| HVAC      | - heating ventilation air condition                            |
| RH        | - relativní vlhkost                                            |

## 4. ÚVOD

Výrobní jednotka ACIU slouží k výrobě léčivých přípravků moderní terapie. Jedná se o aseptickou výrobu sterilních léčivých přípravků pro moderní terapie regulovanou Zákonem č. 378/2007 Sb., „Zákon o léčivech“ a pravidly GMP.

### 4.1. Legislativní podklady

- Masarykova univerzita je výrobcem léčiv a kontrolní laboratoří cestou výrobní jednotky ACIU (Advanced Cell Immunotherapy Unit) Farmakologického ústavu LF MU.
- Odpovědnost za výrobu léčiv nese statutární zástupce výrobce, t.j. rektor Masarykovy univerzity.
- Zastupováním MU při jednáních a inspekcích SÚKL je pověřena přednostka Farmakologického ústavu (plná moc od rektora MU).

Regulace výroby léčiv v České republice je daná pravidly GMP platnými v Evropské Unii. Následuje výčet legislativních a regulačních předpisů:

- **Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb.;**
- **Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv č. 229/2008 Sb.;**
- Požadavky na dodržování pravidel GMP stanovených direktivou evropské komise (2003/94/EC) a následně Pokyny GMP sepsanými v Guideline:
  - **The Rules Governing Medicinal Products in EU, Volume 4 The Rules Governing Medicinal Products in EU, Part I: Good Manufacturing Practice for medicinal products**, jehož překladem je pak národní legislativa zakotvená v předpisech SÚKL (VYR 32 – Pokyny pro správnou výrobní praxi) a jeho doplňcích:
    - VYR 32 – Pokyny pro správnou výrobní praxi
      - Doplněk 1 (Výroba sterilních léčivých přípravků)
      - Doplněk 2 (Výroba humánních biologických léčivých látek a léčivých přípravků)
      - Doplněk 8 (Vzorkování výchozích látek a obalových materiálů)
      - Doplněk 11 (Systémy řízené počítačem)
      - Doplněk 13 (Výroba hodnocených léčivých přípravků)
      - Doplněk 15 (Kvalifikace a validace)
      - Doplněk 16 (Certifikace kvalifikovanou osobou a propouštění šarží)
      - Doplněk 19 (Referenční a retenční vzorky)
      - Doplněk 20 (Řízení rizik pro jakost)
    - VYR-36 o čistých prostorách
    - VYR 10 o validaci aseptického procesu
    - VYR 34 o sterilizaci teplem
  - **The Rules Governing Medicinal Products in EU, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Part IV: Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products** (V Pokynech SÚKL = VYR 43 – Pokyny správné výrobní praxe pro výrobu léčivých přípravků moderní terapie)

Nově vybudované výrobní prostory musí odpovídat hygienickým a bezpečnostním předpisům, environmentálním legislativním požadavkům a předpisům (voda, půda, ovzduší, nakládání s odpadními látkami a nebezpečnými chemickými látkami).

Základními předpoklady pro volbu klíčových parametrů jsou:

- ochrana produktu
- ochrana pracovníků
- ochrana vnějšího prostředí proti účinkům produktu
- ochrana vnějšího prostředí proti účinkům vznikajících exhalací

## 4.2. Aktuální rozsah činností ACIU

ACIU se aktuálně zabývá výzkumem, vývojem a výrobou léčivých přípravků pro několik klinických aplikací.

### 4.2.1. Protinádorová vakcína na bázi dendritických buněk

**LP:** dendritické buňky pulzované autologním nádorovým lyzátem

**KH:** „Combined antitumor therapy with ex vivo manipulated dendritic cells producing interleukin-12 in children, adolescents and young adults with progressive, recurrent or primarily metastatic high-risk tumours“ (EudraCT 2014-003388-39).

### 4.2.2. Alogenní MSC z tukové tkáně pro léčbu epidermolysis bullosa

**LP:** MSC získané z tukové tkáně (ASC) a expandované

**KH:** Non-Randomized, Phase 1/2 Safety and Efficacy Clinical Study of Allogenic Adipose tissue-derived Stromal Cells in Patients with Epidermolysis Bullosa

### 4.2.3. Vývoj a výzkum

#### 4.2.3.1. Protinádorová vakcína na bázi dendritických buněk

LP: Optimalizace výrobního postupu DB pro zvýšení imunostimulačních vlastností DB.

#### 4.2.3.2. Alogenní MSC z tukové tkáně pro léčbu epidermolysis bullosa

LP: Kombinovaný LP z MSC získané z tukové tkáně (ASC) na nanovlákněném materiálu.

#### 4.2.3.3. „Edukované“ periferní mononukleáry pacientů s DMI

LP: NA, v režimu důvěrné.

## 5. STRATEGIE MASARYKOVY UNIVERZITY NA VÝROBU LP

Využití Pavilonu C03 jako centra výroby léčivých přípravků v klinickém hodnocení. Tento záměr spočívá jednak v rekonstrukci stávajících čistých prostor sloužících primárně pro výrobu léčivých přípravků moderní terapie (buněčná terapie) a jednak ve vybudování prostor nových, určených pro výrobu jiného typu, kterou ve stávajících prostorech (3.NP C03) nelze vzhledem k riziku křížové kontaminace realizovat. Stejně jako nelze realizovat dohromady biotechnologickou výrobu proteinů a výrobu LP pro genovou terapii. S tím souvisí nejen samotná vestavba čistých prostor, ale i dalších nezbytných součástí farmaceutické výroby: sklady, laboratoře kontroly kvality, uskladnění odpadů a kancelářské zázemí.

Vzhledem ke složitosti a náročnosti požadavků na takovou investici, vzniknou 3 ucelené etapy, o jejichž realizaci bude rozhodnuto po zpracování studie.

- Biotechnologická výroba rekombinantních proteinů (BVP)
- Rekonstrukce stávajících čistých prostor
- Genová terapie (GT).

Jednotlivé etapy jsou detailněji specifikovány v následujících kapitolách. Společná ustanovení jsou řazena na konec.

### Somatobuněčná terapie

Probíhající výroba léčivého přípravku.

### Biotechnologická výroba proteinů (BVP)

Předpokládaná výroba léčivé látky i léčivého přípravku.

### Genová terapie (GT)

Předpokládaná výroba léčivého přípravku.

### 5.1. Přehled požadavků na jednotlivá patra

1.PP genová terapie (výroba + QC); sklady; centrální šatny; umístění HVAC jednotek pro 1.PP (variantně)

1.NP kanceláře; zasedací místnost; umístění HVAC jednotek pro 1.PP (variantně)

2.NP kanceláře; výroba proteinů; QC pro analytické metody – F-CH (proteinová) + QC pro mikrobiologické metody (ČP pro testování sterility, laboratoře MB)

3.NP rekonstrukce stávajících prostor buněčné terapie; rekonstrukce QC; kanceláře;

Střecha umístění HVAC jednotek pro výrobu a QC ve 2.NP a 3.NP

## 6. BIOTECHNOLOGICKÁ VÝROBA PROTEINŮ (BVP) - NOVÉ

### 6.1. Umístění prostor

Nové prostory, které budou sloužit pro novou výrobu, budou situovány do 2. NP budovy C03 Masarykovy univerzity v areálu univerzitního kampusu v Brně Bohunicích.

### 6.2. Dispozice prostor

Vznik ucelené biotechnologické výroby „za přepážkou“ podobně jako stávající prostory ACIU, vynucené zrušení stávajících místností (zjistit dispozice a případné rozvody médií). VZT jednotka/y umístit na střechu pavilonu C03. Biotechnologická výroba se bude skládat z následujících prostor:

- Vybudování čistých prostor
- Vybudování vstupního filtru (přepážka) pro pracovníky ACIU
- Vybudování vstupního filtru (oddělení kancelářské části od ostatní)
- Vybudování příručního skladu vstupních surovin a materiálu (umístění chladicího a mrazicího boxu?)
- Vybudování příručního skladu pomocného materiálu
- Vybudování místnosti pro mytí a nebezpečný odpad
- Vybudování laboratoří QC (3 místnosti???)
  - 1 MB laboratoř (sterility???)
  - 2 laboratoře QC
- Vybudování kanceláří – 2 místnosti
- Vybudování zasedací místnosti (kapacita 6 lidí)

### 6.3. Čisté prostory BVP

#### 6.3.1. Výrobní prostory

Výrobní prostory musí být dle GMP postaveny jako čisté prostory se samostatnou vzduchotechnickou jednotkou a vstupní hygienickou personální a materiálovou smyčkou. Obojí slouží jako vzduchová uzávěra.

Základní požadavky jsou:

- Prostory musí odpovídat požadavkům GMP pro výrobu LP:
  - Biologické LP;
  - Manipulace s konečnou formou produktu v čistém prostoru třídy čistoty C (klasifikace dle EU GMP a ISO 14 644);

- Hygienické smyčky (personální a materiálové propusti);
- Výrobní prostory musí odpovídat hygienickým a bezpečnostním předpisům, environmentálním legislativním požadavkům a předpisům (voda, ovzduší, nakládání s odpadními látkami a nebezpečnými chemickými látkami) Dveře do propustí budou vybaveny signalizací otevření dveří bez blokace.
- Veškeré nově budované prostory vybavit systémem EPS a připojit ke stávajícímu systému budovy.
- Použití výhradně k výrobě a vývoji léčivých přípravků
- Třída čistoty C, D a izolátor (třída čistoty A)
- Dispozice je v 2. NP.
- Výrobní prostory musí být od ostatních prostor odděleny tlakovou vzduchovou uzávěrou a počet výměn vzduchu musí být min. 10/hod.
- Tok vzduchu v bariérách musí být zajištěn tak, aby bylo vyloučeno proudění vzduchu mezi jednotlivými prostory. Vzduch nesmí proudit z vnějšího „kontaminovaného“ prostředí dovnitř, a to ani v případě otevření dveří.
- Samostatná HVAC jednotka schopná nezávislého provozu
- Venkovní umístění jednotky, nejspíše na střeše pavilonu C03
- 100% výměna vzduchu, rekuperace tepla, osazení vícestupňovou filtrací a HEPA filtry (v závislosti na třídě čistoty konkrétních místností ČP)
- Regulace a monitoring přetlaků, teploty, výkonu VZT jednotky
- Ostatní výrobní operace v třídě čistoty D/C:
  - Operace přípravy médií
  - Transformace
  - Fermentace
  - Purifikace
  - Sterilizace
  - Lyofilizace v izolátoru

#### 6.4. Prostory skladů a laboratoří QC

- Samostatná HVAC jednotka schopná nezávislého provozu
- Venkovní umístění jednotky, nejspíše na střeše pavilonu C03
- 100% výměna vzduchu, rekuperace tepla, osazení vícestupňovou filtrací a HEPA filtry (MB laboratoř)
- Regulace a monitoring teploty (20 – 25°C)

#### 6.5. Přístrojové vybavení výroby BVP

- Water MilliQ purification/distillation system
- MonoBloc precision balances
- Analytical precision balances
- pH meter
- Magnetic stirrer with and without heating
- Combined orbital linear shaking water bath
- ThermoMixer with exchangeable thermoblocks
- Laboratory dishwasher
- Laboratory oven (with heating up to 300 °C)

- Autoclave
- Deep freezer
- Combined laboratory fridge with freezer
- Electroporator
- Refrigerated centrifuge (table microcentrifuge)
- Small orbital shaker-incubator (Biosan ES-20 or similar type)
- Big orbital shaking incubator (Innova or similar type)
- Laboratory fermenter (Stainless steel bioreactor, working volume 20 L)
- Centrifuge for cell harvesting
- French press/homogenizator
- FPLC purification system (Akta Pure - allows purification from micrograms to grams of protein)
- Freeze drier with control of residual moisture
- Microvolume spectrophotometer
- UV-VIS reader micropate format
- Fluorescence reader microplate format
- Mini-PROTEAN® electrophoresis system
- CD spectropolarimeter
- Nano DSF
- CO<sub>2</sub> incubator
- Dewar cryogeneic refrigerator, storage container for liquid nitrogen
- Inverted biological microscope
- Sterilizátor

#### 6.6. Přístrojové vybavení skladů

- Chladicí box (2 – 8°C)
- Mrazicí box
- Skříň na chemikálie s odtahem
- Digestoř
- Regálový systém

## 7. REKONSTRUKCE VÝROBY SOMATOBUNĚČNÉ TERAPIE

### 7.1. Stávající stav

Budova, ve které se nachází stávající výrobní jednotka somatobuněčné terapie byla předána v srpnu roku 2005.

Výrobní prostory jsou umístěny ve 3NP pavilonu C03 a tvoří je oddělená část pavilonu C03 jako samostatná prostorově oddělená jednotka. ČP Jsou tvořeny 13 místnostmi s řízenou čistotou vzduchu.

V roce 2019 došlo k významné restrukturalizaci prostor laboratoří kontroly kvality a skladových prostor. Prostory ACIU byly přesunuty a uzavřeny skleněnou uzamykatelnou přepážkou a zahrnují:

- 3.34 Laboratoř kontroly kvality
- 3.33 Flowcytometrická laboratoř
- 3.32 Mikrobiologická laboratoř
- 3.29 Archiv
- 3.26 Čisté prostory
- 3.25 Sklad biologického materiálu (skladování LP v -150°C )
- 3.24 Sklad materiálu pro výrobu LP a kontrolu kvality
- 3.23 Laboratoř kontroly kvality
- 3.22 Analytická laboratoř



## 7.2. Požadované úkony rekonstrukce ČP

- Umístění inkubátorů mimo čistý prostor („C“) – instalace do stěny tak, aby otevírání dveří bylo do třídy čistoty C a servisní část byla přístupná z koridoru/jiné („nečisté“) části prostor.
- Všechny místnosti v „C“
- Odstranění místnosti úklidu („D“)
- Regulace vstupní propusti na třídu čistoty „C“
- Samostatná HVAC jednotka schopná nezávislého provozu na ostatních místnostech pavilonu C03

## 7.3. Obnova přístrojového vybavení

V horizontu 5-7 let je předpokládána obnova přístrojového vybavení SBT:

- Hlubokomrazicí box s příslušenstvím
- CO<sub>2</sub> inkubátor (2 ks)
- Počítač částic
- Biohazard box pro práci s patogeny
- Malý dekontaminační autokláv
- Real-time PCR systém LightCycler
- Invertovaný mikroskop CKX53 s kamerou DP74,CS Entry
- Průtokový cytometr
- HPLC systém
- Multiplex imunofluorescence profiling
- Komora klimatická CLIMACELL 111 ECO BMT (111 I)
- Reaktor pro mikrovlnnou syntézu (př. UltraCLAVE III)
- Laboratorní pec, např. LAC LMH 04/12, HT40
- Lázeň vodní třepací, např. GFL
- Odparka rotační vakuová Heidolph Hei-VAP Precision
- Výrobník ledové tříště Brema
- UV/Vis spektrofotometr (2 ks)
- Termocycler Eppendorf Mstercycler nexus GSX1
- Laminární box, např. Box laminární HERAsafe KS 18 Biohazard
- Centrifuga (2 ks)
- pH metr (3 ks)
- Laboratorní váhy analytické (3 ks)
- Laminární box (3 ks)
- Záznamová ústředna (+ software)
- Inkubátor CO<sub>2</sub> (4 ks)
- Lednice kombinovaná
- Počítač částic (3 ks)
- Centrifuga chlazená
- Mikroskop
- Inkubátor
- Třepačka
- Sada mikropipet (4 ks)
- Lednice kombinovaná (3 ks)
- Hlubokomrazicí box -80°C
- Hlubokomrazicí box -150°C (2 ks)
- Zamrazovač
- Laminární box (3 ks)
- Mikroskop
- Centrifuga minispín
- Chlazená centrifuga (2 ks)

- Kombinovaná lednice (2 ks)
- Inkubátor CO<sub>2</sub> (2 ks)
- Třepačka
- Termostat
- Termomixer
- Hematologický analyzátor
- Průtokový cytometr, sorter
- Lightcycler
- Fotometr
- Inkubátor biologický
- Digestoř
- Hemokultivační systém
- Laminární box
- Mikroskop s kamerou
- Binokulár
- Chlazená centrifuga
- Inkubátor CO<sub>2</sub> (2 ks)
- Vodní lázeň
- Autokláv
- CliniMACS Prodigy
- Cytometer MACSQuant 10
- automated cell counterTEAN

## 8. GENOVÁ TERAPIE – NOVÁ VÝROBNA

### 8.1. Nové výrobní prostory pro genovou terapii

Pro genovou terapii budou vybudovány nové výrobní (čisté) prostory v 1.PP. Manipulace s otevřeným produktem bude probíhat v podtlakovém izolátoru kvůli ochraně pracovníka. Jako sklady surovin, materiálů a hotového produktu budou využívány nově zbudované sklady v 1.PP, popřípadě sklady ve 2.NP nebo ve 3.NP.

V rámci prostor pro GT bude vybudována malá QC laboratoř, kvůli manipulaci s otevřeným produktem, aby nedošlo ke kontaminaci prostor určených ke kontrole kvality ostatních produktů.

#### 8.1.1. Čisté prostory

Výrobní prostory musí být dle GMP postaveny jako čisté prostory se samostatnou vzduchotechnickou jednotkou a jednosměrnou vstupní hygienickou personální a materiálovou smyčkou. Obojí slouží jako vzduchová uzávěra.

Základní požadavky jsou:

- 3 samostatné výrobní jednotky, popřípadě 3 izolátory určené k přípravě různých vektorů, umístěné v jednom společném ČP „C“. Další ČP A/B.
- Každá výrobní jednotka (pro genovou terapii, ale existuje možnost různých vektorů) musí mít svoji VZT jednotku
- Prostory musí odpovídat požadavkům GMP pro výrobu LP:
  - Sterilní LP;
  - Manipulace s otevřenou formou LP v izolátoru umístěném v tř. čistoty C;
  - Hygienické smyčky (personální a materiálové propusti);
- Výrobní prostory musí odpovídat hygienickým a bezpečnostním předpisům, environmentálním legislativním požadavkům a předpisům (voda, ovzduší, nakládání

s odpadními látkami a nebezpečnými chemickými látkami) Dveře do propustí budou vybaveny signalizací otevření dveří bez blokace;

- Veškeré nově budované prostory vybavit systémem EPS a připojit ke stávajícímu systému budovy;
- Použití výhradně k výrobě a vývoji léčivých přípravků pro genovou terapii;
- Třída čistoty C, A (izolátor);
- Dispozice je v 1.PP;
- Výrobní prostory musí být od ostatních prostor odděleny tlakovou vzduchovou uzávěrou a počet výměn vzduchu musí být min. 10/hod.
- Tok vzduchu v bariérách musí být zajištěn tak, aby bylo vyloučeno proudění vzduchu mezi jednotlivými prostory. Vzduch nesmí proudit z vnitřního „kontaminovaného“ prostředí ven, a to ani v případě otevření dveří.
- Samostatné HVAC jednotky, schopné nezávislého provozu
- Umístění HVAC jednotek buď v 1.PP nebo v 1.NP (např. zasedací místnost).
- 100% výměna vzduchu, rekuperace tepla, osazení vícestupňovou filtrací a HEPA filtry (v závislosti na třídě čistoty konkrétních místností ČP)
- Regulace a monitoring přetlaků, teploty, výkonu VZT jednotky
- Umístění izolátoru v třídě čistoty C
- Ostatní výrobní operace v třídě čistoty C

## 8.2. Laboratoře QC

- Samostatná HVAC jednotka schopná nezávislého provozu
- Umístění HVAC jednotky buď v 1.PP nebo v 1.NP (např. zasedací místnost).
- 100% výměna vzduchu, rekuperace tepla, osazení vícestupňovou filtrací a HEPA filtry (MB laboratoř)
- Regulace a monitoring teploty (20 – 25°C)

## 8.3. Přístrojové vybavení jedné výrobní GT

- Separátor krevních komponent (Spectra ev. Amicus)
- NextSeq 550 Sequencing Systém
- Elektroporátor MaxCyte
- CliniMACS Prodigy
- Lednice s monitorováním teplot pro uchovávání buněk při teplotě (+ 2 až + 8)°C
- Přístroj Endosafe® nexgen-PTS™ pro vyhodnocování endotoxinu
- Centrifuga Waverly CL4M do izolátoru
- Inkubátor 37°C / 5% CO<sub>2</sub> (2 ks)
- Mikroskop invertovaný do čistých prostor a do izolátoru (2 ks)
- Centrifuga na 50 ml zkumavky
- Elektroporátor Neon
- Čítač částic s vysokým průtokem pro izolátor
- Svářečka hadiček
- Aeroskop

- Čítačka částic
- Ultracentrifuga
- 1x Life mikroskop s fluorescencí, infračerveným světlem, analýzou obrazu
- 1x Centrifuga běžná chlazená
- Centrifuga na vaky
- Laminární box 2x150 cm (2 ks)
- Inkubátor s možností kultivace v hypoxických podmínkách
- Seahorse XF-96 Analyzer
- CELLigence Real-Time Cell Analysis
- NanoString nCounter MAX Analysis System nebo 7M nCounter SPRINT Profiler
- QX ONE Droplet Digital PCR Systém
- 1x Separátor krevních komponent terapeutický (Spectra Optia, ev. Amicus)

## 9. VŠECHNY VÝROBY

### 9.1. Prostory

#### 9.1.1. Vstupní filtr - přepážka

Uzamykatelné dveře, řízený vstup (pouze pracovníci ACIU, zaměstnanci externích firem v doprovodu); pracovníci v civilním oblečení bez nutnosti převlékání. Platí pro 1.PP, 2.NP a 3.NP

#### 9.1.2. Vstupní filtr – centrální šatna

Šatna / sprchy / toalety pro pracovníky výroby a QC určena pro převlečení pracovníků QC, popřípadě výroby. Platí pro 1.PP.

#### 9.1.3. Materiálová propust nejen do ČP

Vstupní materiálová propust = prostor (nikoli jen prokládací okno), kde bude propuštěný materiál a suroviny zbaven venkovních nečistot, popřípadě vzorkovány.

#### 9.1.4. Personální propust nejen do ČP

Vstupní personální propust = prostor pro vstup a převlékání pracovníků do ČP

#### 9.1.5. Kancelářské prostory

Vybudovat kanceláře (2.NP) pro cca 15 pracovníků.

### 9.2. Požadavky na vnitřní prostředí

Prostory musí být od ostatních prostor odděleny přepážkou – vstupní filtr.

Čisté prostory a laboratoře kontroly kvality budou odděleny od administrativní části. Čisté prostory budou od ostatních prostor odděleny přetlakovou vzduchovou uzávěrou, min 10 Pa a počet výměn vzduchu musí být 4-10/h ve VZT ošetřeném prostoru.

Je požadováno, aby veškerý odváděný teplotně upravený vzduch byl rekuperován vhodným systémem s podmínkou dodržení čistoty vzduchu.

Směr proudění vzduchu v ČP má být zajištěn tak, aby byla vyloučena kontaminace mezi jednotlivými VZT ošetřenými a neošetřenými prostory.

Teplota v laboratořích QC a administrativní části: max. 25°C (léto 23 ± 2°C, zima 21 ± 2°C).

Teplota v čistých prostorech a ve skladech 20 – 25°C, relativní vlhkost není stanovena.

Z úsporných důvodů je požadována schopnost přepnutí na tlumený provoz snížením průtoku vzduchu na minimum tak, aby bylo zajištěno hygienické promývání prostor vzduchem a byla zaručena tlaková kaskáda.

### 9.3. Parametry konstrukčních prvků

**Stěny (ČP):** chemicky odolný materiál vůči asanačním a dezinfekčním prostředkům, hladký, beze spár pro snadné čištění (příčky určené do čistých prostor).

**Podlahy (ČP):** chemicky odolný materiál vůči kyselinám, zásadám, oxidačním činidlům, asanačním a dezinfekčním prostředkům, hladký beze spár pro snadné čištění. Přechod mezi podlahou a stěnou vybavit fabionem (určené do ČP).

**Dveře (ČP):** určené do čistých prostor, dle možností částečně prosklené (ne v personálních propustech).

**Okna** (admin., lab. QC): využití stávajících oken. Okna je třeba vybavit venkovními žaluziemi, které zamezí nadměrnému přehřívání prostor v letním období. Ovládání realizovat z vnitřní strany místností.

**Stropy:** Kazetové kovové pro snadnou výměnu HEPA filtrů. Do stropní konstrukce instalovat zapuštěná svítidla v potřebném počtu a rozměru.

**Stropní zářivková tělesa:** uzavřená, omyvatelná, instalace do podhledu. Intenzita osvětlení dle hygienických norem.

**Havarijní osvětlení:** V blízkosti únikových východů, personálních propustí. Atd. instalovat bateriová havarijní světla, která budou vybavena piktogramem únikového východu.

**Nábytek, stoly,** atd.: Ve výrobních prostorech v nerez, umístění umyvadel do nečisté části propustí.

### 9.4. Počet pracovních dnů a směnnost

Prostory jsou určeny pro farmaceutickou výrobu (byť zatím přípravků pouze v klinickém hodnocení), kterou je požadováno provádět v týdenních pracovních cyklech po dobu celého roku.

Provoz je koncipován jako jednosměnný s možností rozšíření na druhou směnu.

Vzhledem k možnému využití výroby jako vývojových laboratoří není specifikována odstávka, a není předpokládán ani nepřetržitý provoz.

### 9.5. Počet pracovníků

Nově vybudované výrobní prostory budou sloužit pro 25 – 40 pracovníků (všechny výrobní). Režim pracovníků bude postupem času a s přibývajícím nárůstem výroby upravován. Ze začátku není možné vyčlenit pouze určité pracovníky na jeden druh výroby, spíše je zamýšleno sdílení pracovníků dle konkrétních činností.

### 9.6. Způsob ochrany pracovníků

Pracovníci jsou chráněni ochrannými pracovními pomůckami vhodnými pro práci s nebezpečnými chemickými látkami.

### 9.7. Ochrana životního prostředí

Ochrana životního prostředí musí být zabezpečena postupy k omezení rizika kontaminace.

- plná těsnost zařízení/prostor s výskytem nebezpečných látek;
- uzavřená zařízení s výskytem nebezpečných látek;

- bariéry, fungující jako „vysavač“, který odstraní/nepustí kontaminaci ve vnitřním prostředí do okolních prostor
- Teplota a vlhkost v místnostech: 20 – 25°C, RH – 30-70%

### 9.8. Požadavky na řídicí systémy/software

Je požadován vlastní digitální řídicí elektronický systém VZT (ČP i ostatních prostor) a monitoring chodu přístrojů s možností napojení na stávající ŘS. Jako součást software je vyžadován také zvukový alarm pro hlášení závad, automatická kalibrace a autodiagnostika.

### 9.9. Média a energie

V rámci výstavby/rekonstrukce bude rozšířena elektrická síť.

Nejsou požadovány žádné rozvody médií (výroba je malokapacitní a technologie, ani čištění nevyžaduje tolik vody nebo plynů, aby byl nutný instalovat zásobník a rozvod). Bude využíváno balených jednotek (jako doposud).

## 10. TESTY A DOKUMENTACE

K zařízením je třeba dodat:

- Český manuál (návod k obsluze)
- Preventivní údržbu (může být v rámci manuálu)
- Záruční list
- IQ/OQ dokumentaci

K vestavbě čistých prostor je třeba dodat veškerou stavební dokumentaci včetně materiálových certifikátů, protokolu ze zaregulování vzduchotechniky.

## 11. ŠKOLENÍ, SERVIS A VALIDACE

Dodavatel musí zajistit (zařízení/prostory):

- proškolení z obsluhy zařízení.
- záruční i pozáruční údržbu a servis zařízení.
- Provedení Instalační a Operační kvalifikace čistých prostor

## 12. ZÁVĚR

URS slouží jako podklad pro zpracování konceptuální studie, na jejímž základě může dojít ke změnám a úpravám, aby bylo možné tuto URS použít jako přílohu zadání pro další fáze projektování.

## 13. PŘÍLOHY

Masarykova univerzita - Studie Pavilon C3