

Název dokumentu: **Pavilon C03**

	Jméno	Funkce	Datum	Podpis
Zpracoval	Lucie Flajšarová	Vedoucí QA, QP		
Ověřil	Kateřina Pilátová	Vedoucí výroby		
	Lenka Zdražilová Dubská	Vedoucí QC		
Schválil	Dalibor Valík	Vedoucí ACIU		

0. OBSAH A SEZNAM PŘÍLOH, OBRÁZKŮ A TABULEK

0.1. Obsah

0. OBSAH A SEZNAM PŘÍLOH, OBRÁZKŮ A TABULEK	1
0.1. Obsah	1
1. HISTORIE DOKUMENTU	3
2. ÚČEL.....	4
3. DEFINICE POJMŮ A ZKRATEK	4
3.1. Definice zkratk	4
3.2. Definice pojmů	5
4. ÚVOD	5
4.1. Legislativní podklady	5
4.2. Aktuální rozsah činností ACIU	6
4.2.1. Protinádorová vakcína na bázi dendritických buněk	6
4.2.2. Alogenní MSC z tukové tkáně pro léčbu epidermolysis bullosa	6
4.2.3. Vývoj a výzkum.....	6
4.3. Nový rozsah činností – projekt CREATIC.....	7
5. STRATEGIE MASARYKOVY UNIVERZITY NA VÝROBU LP	7
5.1. Umístění prostor	7
5.2. Přehled jednotlivých pater pavilonu C03 podle typu výroby	7
6. DEFINICE A ROZDĚLENÍ PROSTOR	8
6.1. Společné prostory	8
6.2. Zóna GMP	8
6.3. Rozdělení prostor po jednotlivých patrech.....	8

6.3.1.	Rozdělení prostor v 1.PP.....	8
6.3.2.	Rozdělení prostor v 1.NP.....	9
6.3.3.	Rozdělení prostor ve 2.NP.....	10
6.3.4.	Rozdělení prostor ve 3.NP.....	12
7.	POŽADAVKY NA GENOVOU TERAPII	13
7.1.	Nové výrobní prostory pro genovou terapii	13
7.1.1.	Čisté prostory	13
7.2.	Laboratoře QC	14
7.3.	Přístrojové vybavení	14
8.	BIOTECHNOLOGICKÁ VÝROBA PROTEINŮ (BVP) - NOVÉ	15
8.1.	Umístění prostor	15
8.2.	Dispozice prostor	15
8.3.	Čisté prostory BVP	15
8.3.1.	Výrobní prostory.....	15
8.4.	Prostory skladů a laboratoří QC.....	16
8.5.	Přístrojové vybavení.....	16
9.	MIKROBIOLOGICKÁ LABORATOŘ A TESTOVÁNÍ STERILITY.....	16
9.1.	Přístrojové vybavení.....	16
10.	REKONSTRUKCE VÝROBY SOMATOBUNĚČNÉ TERAPIE	17
10.1.	Stávající stav.....	17
10.2.	Požadované úkony rekonstrukce ČP.....	17
10.3.	Přístrojové vybavení.....	17
11.	VŠECHNY VÝROBY	17
11.1.	Prostory.....	17
11.1.1.	Vstupní filtr – přepážka	17
11.1.2.	Vstupní filtr – centrální šatna.....	18
11.1.3.	Materiálová propust	18
11.1.4.	Personální propust.....	18
11.1.5.	Kancelářské prostory.....	18
11.2.	Požadavky na vnitřní prostředí.....	18
11.3.	Parametry konstrukčních prvků.....	18
11.4.	Počet pracovních dnů a směnnost.....	19
11.5.	Počet pracovníků.....	19
11.6.	Způsob ochrany pracovníků.....	19
11.7.	Ochrana životního prostředí.....	19
11.8.	Požadavky na řídicí systémy/software.....	19
11.9.	Média a energie	19
12.	TESTY A DOKUMENTACE	20
13.	ŠKOLENÍ A SERVIS.....	20
14.	VALIDACE.....	20
14.1.	Instalační kvalifikace VZT a čistých prostor	21
14.2.	Operační kvalifikace čistých prostor	21

14.3.	Procesní kvalifikace čistých prostor	22
14.4.	Teplotní mapy skladových prostor	22
14.5.	Validace MaR.....	22
14.5.1.	Kvalifikace návrhu MaR (Design Qualification – DQ).....	22
14.5.2.	Instalační kvalifikace MaR	23
14.5.3.	Operační kvalifikace MaR	23
14.5.4.	Procesní kvalifikace MaR	24
14.6.	Validační dokumentace	24
14.6.1.	Řídící plán validací (Validation Master Plan, VMP)	25
14.6.2.	Roční plán validací (VPR)	25
14.6.3.	Souhrnný validační protokol (SumVP).....	25
14.6.4.	Validační protokol (VP)	25
14.6.5.	Záznam o ukončení validace (ZUV)	26
14.6.6.	Validační zpráva (VZ)	26
14.6.7.	Souhrnná validační zpráva (SVZ)	26
14.7.	Validační proces.....	26
15.	ZÁVĚR	26
16.	SOUVISEJÍCÍ DOKUMENTACE	27
17.	PŘÍLOHY	27

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. 5. doplnění kapitoly 5.1 – Přehled požadavků na jednotlivá patra 8.1 doplnění možnosti využití 1.PP pro GT	10. 03. 2022
3.	8.1.1. dopřesnění požadavků na ČP GT Příloha – Studie Masarykova univerzita – studie C3	16. 03. 2022
4.	Úprava a doplnění podle projektu pro stavební povolení, konzultací na SÚKL. Doplnění kap. 4.3 ohledně projektu CREATIC. Nová kapitola 6. Obecné podmínky a požadavky	01.12.2023
5.	Doplnění požadavků vzhledem k vypsání veřejné zakázky na generálního zhotovitele stavby – Rekonstrukce pavilonu C03 MU. Kap. 3.1: doplnění zkratk; Kap. 3.2: nově kapitola pro definici pojmů; Kap. 5.2: Sklady pro 1.PP budou v 2.NP nebo 3.NP (nikoli v 1.PP); Nová kapitola 6: Definice a rozdělení prostor (Společné prostory vs. GMP zóna) Kap. 7.1.1: Doplnění tlakové pasti (v PD zpracováno) Kap. 11.1: detailnější popis způsobu převlékání po jednotlivých patrech. Nová a samostatná Kap. 13 pro VALIDACE, kde je podrobně popsán validační proces a validační dokumentace.	15. 03. 2024

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.

Tento dokument upřesňuje a přidává vícero detailů k již stanoveným požadavkům a dále uvádí nové požadavky, které dříve nemohly být známy. Požadavky uvedené v tomto dokumentu budou sloužit jako zadávací podklady pro výběr generálního zhotovitele.

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.

V roce 2022 následovala další studie, na základě které se začal připravovat basic design (projekt pro stavební povolení) a také podklady pro výběr dodavatele stavby (generálního zhotovitele).

3. DEFINICE POJMŮ A ZKRATEK

3.1. Definice zkratk

ACIU	- Advanced Cell Immunotherapy Unit
BVP	- biotechnologická výroba proteinů
CCS	- Contamination Control Strategy
ČP	- čisté prostory
DB	- dendritické buňky
EPS	- elektrická požární signalizace
FÚ LF MU	- Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity
GT	- genová terapie
HLP	- hodnocený léčivý přípravek
HVAC	- Heating Ventilation Air Condition
LL	- léčivá látka
LP	- léčivý přípravek
MaR	- měření a regulace
MB	- mikrobiologický
MSC	- mezenchymální kmenové buňky
PD	- projektová dokumentace
QC	- kontrola kvality (quality control)
RH	- relativní vlhkost
SVP (GMP)	- správná výrobní praxe (good manufacturing practice)
SBT	- somatobuněčná terapie
VMP	- Validation Master Plan
VZT	- vzduchotechnika

3.2. Definice pojmů

Čistý prostor (clean area) je prostor s definovanou kontrolou prostředí z pohledu částicové i mikrobiologické kontaminace, který je konstruován a používán způsobem, který omezuje možnost zanesení, vzniku a udržování kontaminace v tomto prostoru.

Poznámka: Různé stupně kontrolovaného prostředí jsou definovány v doplňkovém pokynu pro Výrobu sterilních léčivých přípravků. (Doplněk 1)

Kalibrace (calibration) je sada operací, které za specifikovaných podmínek ustanoví vztah mezi hodnotou indikovanou měřidlem nebo měřicím systémem, nebo hodnotou získanou měřením materiálu a odpovídající známou hodnotou etalonu nebo referenčního materiálu.

Kvalifikace (qualification) je ověření, že zařízení pracuje správně a poskytuje očekávané výsledky. Pojem „Validate“ je někdy vnímán v širším smyslu, zahrnujícím koncept kvalifikace.

Správná výrobní praxe je soubor pravidel, která zajišťují, aby se výroba a kontrola léčiv uskutečňovaly v souladu s požadavky na jejich jakost, bezpečnost a v souladu s jejich zamýšleným použitím a s příslušnou dokumentací.

Validate (validation) je ověření podle zásad Správné výrobní praxe, že postup, proces, zařízení, materiál, činnost nebo systém poskytují očekávané výsledky (viz také kvalifikace).

Výroba (manufacture) jsou všechny činnosti: nakupování materiálů a produktů, vlastní výroba, kontrola jakosti, propouštění, skladování, distribuce léčivých přípravků a s tím spojené kontroly.

Zásady

Výrobce musí vyrábět léčivé přípravky tak, aby zajistil, že jsou vhodné pro zamýšlený účel, odpovídají požadavkům registrace nebo povolení klinického hodnocení a nevystavují pacienty riziku vyplývajícimu z nedostatečné bezpečnosti, jakosti či účinnosti. Ke spolehlivému dosažení tohoto cíle jakosti musí existovat komplexně navržený a správně zavedený farmaceutický systém jakosti zahrnující správnou výrobní praxi a řízení rizik pro jakost. Všechny součásti farmaceutického systému jakosti má provádět způsobilý personál, **k dispozici mají být vhodné a dostatečné prostory, zařízení a vybavení.**

4. ÚVOD

Výrobní jednotky v rekonstruovaném pavilonu C03 budou sloužit k výrobě léčivých přípravků zejména v raných fázích klinického hodnocení a vývoji nových LP. Jedná se o aseptickou výrobu sterilních léčivých přípravků a výrobu sterilních léčivých přípravků pro moderní terapie regulované 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 10 o validaci aseptického procesu
 - VYR 26 - Pokyny pro správnou výrobní praxi při výrobě léčivých látek
- **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)
- **ČSN EN ISO 14 644 Čisté prostory** a příslušné řízené prostředí

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).

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 nanovláknenném materiálu.

4.2.3.3. „Edukované“ periferní mononukleáry pacientů s DMI

LP: NA, v režimu důvěrné.

4.3. Nový rozsah činností – projekt CREATIC

Celý rozsah činností je podrobně popsán v projektu CREATIC, jehož podmínkou je výstavba centra CREATIC, což je předmětem současných projekčních prací a požadavky jsou definovány touto a navazujícími URS.

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 v rámci zpracování projektu.

Výrobní schémata jsou v Příloze 1 této URS.

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

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. Umístění prostor

Jednotlivé výrobní (+ laboratoře QC + sklady) budou umístěny v pavilonu C03 Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v areálu univerzitního kampusu v Brně Bohunicích.

5.2. Přehled jednotlivých pater pavilonu C03 podle typu výroby

1.PP 3 výrobní jednotky genové terapie; sklady hotových produktů (umístění v Dewarových nádobách, mrazicích a chladičích zařízení); centrální šatny; umístění HVAC jednotek pro 1.PP;

1.NP kanceláře; zasedací místnosti; denní místnost

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

3.NP rekonstrukce stávajících prostor buněčné terapie; rekonstrukce laboratoří QC a skladů; kanceláře; denní místnost; výzkumné laboratoře

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

6. DEFINICE A ROZDĚLENÍ PROSTOR

Vzhledem k různému účelu využití prostor a také rozsahu rekonstrukce

6.1. Společné prostory

Obecně se jedná o celé 1.NP (**celé 1.NP je Společný prostor**) a v dalších patrech všechny prostory „před přepážkou“, která slouží k oddělení administrativní/společné částí od zóny GMP.

6.2. Zóna GMP

Jedná se o kontrolovaný prostor s omezeným přístupem pouze oprávněným a proškoleným osobám. Ostatní personál, návštěvy, údržba či servis sem mohou pouze v doprovodu pracovníka ACIU.

6.3. Rozdělení prostor po jednotlivých patrech

6.3.1. Rozdělení prostor v 1.PP

ČÍSLO MÍSTNOSTI	NÁZEV MÍSTNOSTI	ZÓNA GMP / Společný prostor	TŘÍDA ČISTOTY
1S01	CHODBA	Společný	N/A
1S02	VÝTAH	Společný	N/A
1S03	SCHODIŠTĚ	Společný	N/A
1S04	neobsazeno	-	-
1S05	neobsazeno	-	-
1S06	WC MUŽI – PŘEDSÍŇ	Společný	N/A
1S07	WC MUŽI – PISOÁRY	Společný	N/A
1S08	WC MUŽI	Společný	N/A
1S09	WC MUŽI	Společný	N/A
1S10	SPRCHA MUŽI	Společný	N/A
1S11	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST	Společný	N/A
1S12	WC ŽENY	Společný	N/A
1S13	WC ŽENY	Společný	N/A
1S14	WC ŽENY – PŘEDSÍŇ	Společný	N/A
1S15	SKLAD ÚKLIDOVÝCH POMŮCEK A PROSTŘEDKŮ	Společný	N/A
1S16	SPRCHA ŽENY	Společný	N/A
1S17	DEWAROVY NÁDOBY	ZÓNA GMP	N/A
1S18	KOMPRESOROVNA	Společný	N/A
1S18A	CENTRÁLNÍ BATERIOVÉ ÚLOŽIŠTĚ	Společný	N/A
1S19	ŠATNA ŽENY	Společný	N/A
1S20	ŠATNA MUŽI	Společný	N/A
1S21	MATERIÁLOVÁ PROPUST "D"	ZÓNA GMP	D
1S22	TECHNICKÁ MÍSTNOST	ZÓNA GMP	D
1S23	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
1S24	ČISTÝ BOX GT I	ZÓNA GMP	B
1S25	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
1S26	PERSONÁLNÍ PROPUST "B"	ZÓNA GMP	B
1S27	MATERIÁLOVÁ PROPUST "B"- PROKL.OKNO	ZÓNA GMP	B

ČÍSLO MÍSTNOSTI	NÁZEV MÍSTNOSTI	ZÓNA GMP / Společný prostor	TŘÍDA ČISTOTY
1S28	GENOVÁ TERAPIE I.	ZÓNA GMP	C
1S29	MATERIÁLOVÁ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
1S30	TECHNICKÁ MÍSTNOST "D"	ZÓNA GMP	D
1S31	CHODBA "D"	ZÓNA GMP	D
1S32	VÝTAH NAKLADNÍ	ZÓNA GMP	N/A
1S33	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
1S33A	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
1S34	ČISTÝ BOX GT II	ZÓNA GMP	B
1S35	MATERIÁLOVÁ PROPUST "B"- PROKL.OKNO	ZÓNA GMP	B
1S36	PERSONÁLNÍ PROPUST "B"	ZÓNA GMP	B
1S37	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
1S38	GENOVÁ TERAPIE II.	ZÓNA GMP	C
1S39	MATERIÁLOVÁ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
1S40	AIR LOCK "D"	ZÓNA GMP	D
1S41	VÝTAH PŘEDSÍŇ "D"	ZÓNA GMP	D
1S42	ČISTÝ BOX GT III	ZÓNA GMP	B
1S43	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
1S44	PERSONÁLNÍ PROPUST "B"	ZÓNA GMP	B
1S45	MATERIÁLOVÁ PROPUST "B"- PROKL.OKNO	ZÓNA GMP	B
1S46	GENOVÁ TERAPIE III.	ZÓNA GMP	C
1S47	MATERIÁLOVÁ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
1S48	AIR LOCK "D"	ZÓNA GMP	D
1S49	neobsazeno	-	-
1S50	VENKOVNÍ SCHODIŠTĚ	Společný	N/A
1S51	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
1S52	TECHNICKÁ MÍSTNOST – VZDUCHOTECHNIKA	ZÓNA GMP	N/A
1S53	PERSONÁLNÍ PROPUST "D"	ZÓNA GMP	D
1S54	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST "C"	ZÓNA GMP	C
1S55	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST "C"	ZÓNA GMP	C
1S56	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST "C"	ZÓNA GMP	C

6.3.2. Rozdělení prostor v 1.NP

Celé 1. NP je Společný prostor.

6.3.3. Rozdělení prostor ve 2.NP

ČÍSLO MÍSTNOSTI	NÁZEV MÍSTNOSTI	ZÓNA GMP / Společný prostor	TŘÍDA ČISTOTY
201	CHODBA	Společný	N/A
202	VÝTAH V3	Společný	N/A
203	SCHODIŠTĚ	Společný	N/A
204	WC IMOBILNÍ	Společný	N/A
205	SPRCHA MUŽI	Společný	N/A
206	WC MUŽI	Společný	N/A
207	WC MUŽI	Společný	N/A
208	WC MUŽI – PISOÁRY	Společný	N/A
209	WC MUŽI – PŘEDSÍŇ	Společný	N/A
210	SKLAD LABORATORNÍHO MATERIÁLU A POMŮCEK	Společný	N/A
211	KANCELÁŘ FÚ	Společný	N/A
212	KANCELÁŘ FÚ	Společný	N/A
213	KANCELÁŘ FÚ	Společný	N/A
214	CHLADOVÁ MÍSTNOST	ZÓNA GMP	N/A
215	SKLAD LABORATORNÍHO MATERIÁLU A POMŮCEK	Společný	N/A
216	KANCELÁŘ	Společný	N/A
217	KANCELÁŘ	Společný	N/A
218	DENNÍ MÍSTNOST	Společný	N/A
219	KANCELÁŘ	Společný	N/A
220	SKLAD LABORATORNÍHO MATERIÁLU A POMŮCEK	Společný	N/A
221	VÝTAH – PŘEDSÍŇ "K"	ZÓNA GMP	K
222	WC ŽENY – PŘEDSÍŇ	Společný	N/A
223	SPRCHA ŽENY	Společný	N/A
224	WC ŽENY	Společný	N/A
225	WC ŽENY	Společný	N/A
226	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST	Společný	N/A
227	MATERIÁLOVÁ PROPUST "D"	ZÓNA GMP	D
228	ODPADOVÁ MÍSTNOST "D"	ZÓNA GMP	D
228A	ODPADOVÁ MÍSTNOST "K"	ZÓNA GMP	K
229	KANCELÁŘ FÚ	ZÓNA GMP	K
230	SKLAD HOTOVÝCH VÝROBKŮ	ZÓNA GMP	K
231	VÝTAH NÁKLADNÍ	ZÓNA GMP	N/A
232	CHLADOVÁ MÍSTNOST "K"	ZÓNA GMP	K
233	PŘÍPRAVA MÉDIÍ	ZÓNA GMP	D
234	ČISTÝ BOX I – FERMENTACE	ZÓNA GMP	B
235	PERSONÁLNÍ PROPUST "B" - VSTUP	ZÓNA GMP	B
236	PERSONÁLNÍ PROPUST "B" - VÝSTUP	ZÓNA GMP	B
237	MATERIÁLOVÁ PROPUST "B" - PROKLÁDACÍ OKNO	ZÓNA GMP	B
238	PROTEINY – PURIFIKACE	ZÓNA GMP	C
239	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
240	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST "C"	ZÓNA GMP	C
241	MATERIÁLOVÁ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C

ČÍSLO MÍSTNOSTI	NÁZEV MÍSTNOSTI	ZÓNA GMP / Společný prostor	TŘÍDA ČISTOTY
242	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
243	MATERIÁLOVÁ PROPUST "B" - PROKLÁDACÍ OKNO	ZÓNA GMP	B
244	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
245	PERSONÁLNÍ PROPUST "B" - VSTUP	ZÓNA GMP	B
246	PERSONÁLNÍ PROPUST "B" - VÝSTUP	ZÓNA GMP	B
247	ČISTÝ BOX II – LYOFILIZACE	ZÓNA GMP	B
248	TECHNICKÁ MÍSTNOST "D"	ZÓNA GMP	D
249	TECHNICKÁ MÍSTNOST "D"	ZÓNA GMP	D
250	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST "C"	ZÓNA GMP	C
251	GENOVÁ TERAPIE IV	ZÓNA GMP	C
252	MATERIÁLOVÁ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
253	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
254	neobsazeno	-	-
255	MATERIÁLOVÁ PROPUST "B" - PROKLÁDACÍ OKNO	ZÓNA GMP	B
256	PERSONÁLNÍ PROPUST "B" - VÝSTUP	ZÓNA GMP	B
257	PERSONÁLNÍ PROPUST "B" - VSTUP	ZÓNA GMP	B
258	ČISTÝ BOX GT IV	ZÓNA GMP	C
259	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
260	LABORATOŘ QC	ZÓNA GMP	K
261	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
262	LABORATOŘ QC	ZÓNA GMP	K
263	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST "D"	ZÓNA GMP	D
264	MIKROBIOLOGICKÁ LABORATOŘ	ZÓNA GMP	D
265	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
266	PERSONÁLNÍ PROPUST "B"	ZÓNA GMP	B
267	MATERIÁLOVÁ PROPUST "B" - PROKLÁDACÍ OKNO	ZÓNA GMP	B
268	ČISTÝ BOX – TESTOVÁNÍ STERILITY	ZÓNA GMP	B
269	PERSONÁLNÍ PROPUST "D"	ZÓNA GMP	D
270	CHODBA "D"	ZÓNA GMP	D
271	CHODBA "K"	ZÓNA GMP	K
272	SKLAD	Společný	N/A
272A	TISK	Společný	N/A
273	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
274	VÝTAH – PŘEDSÍŇ "D"	ZÓNA GMP	D
275	TECHNICKÁ MÍSTNOST "D"	ZÓNA GMP	D
276	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
277	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
278	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
279	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
280	SERVISNÍ MEZISTĚNA	ZÓNA GMP	K
290	INSTALAČNÍ PROSTOR EL.	Společný	N/A
291	INSTALAČNÍ PROSTOR EL.	Společný	N/A
292	INSTALAČNÍ PROSTOR EL. + SLP	Společný	N/A

6.3.4. Rozdělení prostor ve 3.NP

ČÍSLO MÍSTNOSTI	NÁZEV MÍSTNOSTI	ZÓNA GMP / Společný prostor	TŘÍDA ČISTOTY
301	CHODBA	Společný	N/A
302	VÝTAH	Společný	N/A
303	SCHODIŠTĚ	Společný	N/A
304	WC IMOBILNÍ	Společný	N/A
305	WC MUŽI-PŘEDSÍŇ	Společný	N/A
306	SPRCHA MUŽI	Společný	N/A
307	WC MUŽI	Společný	N/A
308	WC MUŽI	Společný	N/A
309	WC MUŽI – PISOÁRY	Společný	N/A
310	DENNÍ MÍSTNOST	Společný	N/A
311	LABORATOŘ FÚ	Společný	N/A
312	LABORATOŘ FÚ	Společný	N/A
313	LABORATOŘ FÚ	Společný	N/A
314	CHLADOVÁ MÍSTNOST	Společný	N/A
315	SKLAD	Společný	N/A
316	KANCELÁŘ	Společný	N/A
317	KANCELÁŘ	ZÓNA GMP	K
318	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST "K"	ZÓNA GMP	K
319	SKLAD	ZÓNA GMP	K
320	SKLAD	ZÓNA GMP	K
321	SKLAD	ZÓNA GMP	K
322	CHODBA "K"	ZÓNA GMP	K
323	LABORATOŘ QC	ZÓNA GMP	K
324	LABORATOŘ QC	ZÓNA GMP	K
325	LABORATOŘ QC	ZÓNA GMP	K
326	LABORATOŘ QC	ZÓNA GMP	K
327	ODPADOVÁ MÍSTNOST	ZÓNA GMP	K
328	ŠATNA	ZÓNA GMP	K
329	KANCELÁŘ	Společný	N/A
330	KANCELÁŘ	Společný	N/A
331	KANCELÁŘ	Společný	N/A
332	LABORATOŘ FÚ	Společný	N/A
333	LABORATOŘ FÚ	Společný	N/A
334	SKLAD	Společný	N/A
335	WC ŽENY – PŘEDSÍŇ	Společný	N/A
336	VÝTAH – PŘEDSÍŇ	Společný	K
337	SPRCHA ŽENY	Společný	N/A
338	WC ŽENY	Společný	N/A
339	WC ŽENY	Společný	N/A
340	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST	Společný	N/A

ČÍSLO MÍSTNOSTI	NÁZEV MÍSTNOSTI	ZÓNA GMP / Společný prostor	TŘÍDA ČISTOTY
341	TECH. KORIDOR "K"	ZÓNA GMP	K
342	PERSONÁLNÍ PROPUST "D"	ZÓNA GMP	D
343	MATERIÁLOVÁ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
344	KOMUNIKAČNÍ CENTRUM	ZÓNA GMP	C
345	ČISTÝ PROSTOR SBT I	ZÓNA GMP	C
346	PERSONÁLNÍ PROPUST "B"	ZÓNA GMP	B
347	ČISTÝ BOX III	ZÓNA GMP	B
348	ČISTÝ PROSTOR SBT II	ZÓNA GMP	C
349	MATERIÁL PROPUST"B"-PROKLÁDACÍ OKNO	ZÓNA GMP	B
350	MATERIÁL PROPUST"B"-PROKLÁDACÍ OKNO	ZÓNA GMP	B
351	ČISTÝ BOX I	ZÓNA GMP	B
352	PERSONÁLNÍ PROPUST "B"	ZÓNA GMP	B
353	ČISTÝ BOX II	ZÓNA GMP	B
354	MATERIÁL PROPUST"B"-PROKLÁDACÍ OKNO	ZÓNA GMP	B
355	TECH. KORIDOR "K"	ZÓNA GMP	K
356	ÚKLIDOVÁ MÍSTNOST"C"	ZÓNA GMP	C
357	MATERIÁLOVÁ PROPUST "D"	ZÓNA GMP	D
358	PERSONÁLNÍ PROPUST "C"	ZÓNA GMP	C
359	VÝTAH NÁKLADNÍ	ZÓNA GMP	N/A

7. POŽADAVKY NA GENOVOU TERAPII

7.1. 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 izolátoru nebo laminárním boxu kvůli ochraně pracovníka. Jako sklady surovin a materiálů budou využívány nově zbudované skladovací prostory ve 2.NP, popřípadě sklady ve 3.NP.

7.1.1. Čisté prostory

Výrobní prostory musí být dle GMP postaveny jako čisté prostory se samostatnou vzduchotechnickou jednotkou a vstupní hygienickou personální a materiálovou smyčkou. Vzhledem k potenciálnímu ovlivnění prostředí produktem jsou prostory navrhovány s tzv. vzduchovou (tlakovou) pastí/bublinou.

Základní požadavky jsou:

- 3 samostatné výrobní jednotky, popřípadě 3 izolátory určené k přípravě různých vektorů, umístěné v ČP „C“. Další ČP A (laminární box umístěný v ČP B). To vše v 1.PP
- 1 samostatná výzkumně-vývojová jednotka, izolátor umístěný v ČP „C“. Další ČP A (laminární box umístěný v ČP B). Tato jedna jednotka ve 2.NP.
- Každá výrobní jednotka musí mít svoji VZT jednotku
- Prostory musí odpovídat požadavkům GMP pro výrobu LP:
 - Sterilní LP vyráběné asepticky;
 - Manipulace s otevřenou formou LP v izolátoru umístěném v tř. čistoty C;

- Hygienické smyčky (personální a materiálové propusti), kde je to možné tak jednosměrné.
- 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 do vyšších tříd čistoty s blokadí;
- Veškeré nově budované prostory vybavit systémem EPS;
- Použití výhradně k výrobě a vývoji léčivých přípravků pro genovou terapii;
- Třída čistoty C, A (izolátor);
- Třída čistoty B, A (laminární box);
- Dispozice v 1.PP a 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 vnitřního „kontaminovaného“ prostředí ven, a to ani v případě otevření dveří.
- Vzhledem k vyráběným a vyvíjeným přípravkům umístit tlakovou past do personální propusti;
- Samostatné HVAC jednotky, schopné nezávislého provozu;
- Umístění HVAC jednotek v 1.PP (pro 1.PP) a/nebo na střeše (pro 2.NP);
- 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 izolátorů v třídě čistoty C;
- Umístění laminárních boxů v třídě čistoty B;
- Ostatní výrobní operace v třídě čistoty C;
- Společná chodba v třídě čistoty D – tlaková past v personálních propustech (D/C)

7.2. Laboratoře QC

- Samostatná HVAC jednotka schopná nezávislého provozu
- výměna vzduchu, rekuperace tepla, osazení vícestupňovou filtrací a HEPA filtry (MB laboratoř)
- Regulace a monitoring teploty (20–25°C)

7.3. Přístrojové vybavení

Seznam zařízení je uveden v projektové dokumentaci a VMP (Validation Master Plan).

8. BIOTECHNOLOGICKÁ VÝROBA PROTEINŮ (BVP) - NOVÉ

8.1. Umístění prostor

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

8.2. Dispozice prostor

Vznik ucelené biotechnologické výroby, vynucené zrušení stávajících místností; VZT jednotka/y umístit na střechu pavilonu C03. Biotechnologická výroba se bude skládat z následujících prostor:

- Vybudování čistých prostor (laminární box v ČP A)
- Vybudování vstupního filtru (přepážka) pro pracovníky ACIU
- Vybudování příručního skladu vstupních surovin a materiálu (umístění chladicího a mrazicího boxu – využití chladové místnosti)
- Vybudování místnosti pro dekontaminaci a uskladnění odpadů
- Vybudování laboratoří QC

8.3. Čisté prostory BVP

8.3.1. Výrobní prostory

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

Základní požadavky jsou:

- Prostory musí odpovídat požadavkům GMP pro výrobu sterilní LL a LP:
 - Aseptická výroba LL (dle požadavků Doplnku 1 EU GMP);
 - Biologické LL a LP;
 - 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 s blokadí.
- Veškeré nově budované prostory vybavit systémem EPS;
- Použití výhradně k výrobě a vývoji léčivých látek a přípravků;
- Třída čistoty A, B, C, D;
- 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 na střeše pavilonu C03;
- 100% výměna vzduchu, rekuperace tepla, osazení víceúrovňovou filtrací a HEPA filtry (v závislosti na třídě čistoty konkrétních místností ČP);

- Regulace a monitoring přetlaků, teploty, výkonu VZT jednotky;
- Výrobní operace v třídě čistoty A/B a C:
 - Operace přípravy médií (samostatný ČP D)
 - Transformace
 - Fermentace
 - Purifikace
 - Sterilizace
 - Lyofilizace ve třídě čistoty A

8.4. Prostory skladů a laboratoří QC

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

8.5. Přístrojové vybavení

Seznam zařízení je uveden v projektové dokumentaci a VMP (Validation Master Plan).

9. MIKROBIOLOGICKÁ LABORATOŘ A TESTOVÁNÍ STERILITY

- Prostory musí odpovídat požadavkům GMP pro testování LL a LP a testování sterility LL a LP;
- 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 (blokáce být nemusí).
- Veškeré nově budované prostory vybavit systémem EPS;
- Použití výhradně k testování léčivých látek a přípravků;
- Třída čistoty A (laminární box) v ČP B (testování sterility);
- Třída čistoty D – ostatní MB testování;
- 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.
- Samostatná HVAC jednotka schopná nezávislého provozu;
- Venkovní umístění jednotky na střeše pavilonu C03;
- 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

9.1. Přístrojové vybavení

Seznam zařízení je uveden v projektové dokumentaci a VMP (Validation Master Plan).

10. REKONSTRUKCE VÝROBY SOMATOBUNĚČNÉ TERAPIE

10.1. Stávající stav

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

Výrobní prostory jsou umístěny ve 3.NP 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

10.2. Požadované úkony rekonstrukce ČP

- Umístění inkubátorů mimo čistý prostor („B a C“) – instalace do stěny tak, aby otevírání dveří bylo do třídy čistoty B a C a servisní část byla přístupná z koridoru/jiné („nečisté“) části prostor.
- Všechny místnosti v „C“, kromě místností s laminárními boxy (A), které budou umístěny v třídě čistoty B
- Odstranění současné místnosti úklidu mimo čisté prostory („D“)
- Samostatná HVAC jednotka schopná nezávislého provozu na ostatních místnostech pavilonu C03

10.3. Přístrojové vybavení

Seznam zařízení je uveden v projektové dokumentaci a VMP (Validation Master Plan).

11. VŠECHNY VÝROBY

11.1. Prostory

11.1.1. Vstupní filtr – přepážka

Uzamykatelné dveře, řízený vstup (pouze pracovníci ACIU, zaměstnanci externích firem v doprovodu).

V 1.PP a 2.NP se přepážkou rozumí personální a materiálová propust. Pracovníci se ustrojí do čistého prostoru „D“.

Ve 3.NP se přepážkou rozumí oddělení společných prostor od laboratoří QC a výrobních prostor jednotky SBT (velké dvoukřídlé skleněné dveře zhruba v polovině budovy). Pracovníci laboratoří se převléknou v šatně do laboratorního oděvu (bude popsáno v SOP). Pracovníci výroby projdou až k personální propusti „D“, kde si obléknou oděv do ČP.

11.1.2. Vstupní filtr – centrální šatna

Šatna / sprchy / toalety pro pracovníky výroby a QC určena pro převlékání všech pracovníků. Je umístěna v 1.PP.

11.1.3. Materiálová propust

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

11.1.4. Personální propust

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

11.1.5. Kancelářské prostory

Kancelářské prostory se nachází v 1.NP. Vzhledem k nedostupnosti denního světla není v 1.PP žádné stálé pracoviště, pouze výrobní a skladovací prostory. Ve 2.NP a 3.NP budou kanceláře umístěny před přepážku, budou tedy součástí společných prostor.

11.2. Požadavky na vnitřní prostředí

Čisté prostory a laboratoře kontroly kvality budou odděleny od ostatních prostor a administrativní části přepážkou. 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 (např. vzduchové/tlakové pasti).

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.

11.3. 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. Přejít mezi podlahou a stěnou vybavit fabionem (určené do ČP).

Dveře (ČP): určené do čistých prostor, dle možností částečně prosklené (avšak nikoli 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.

Nábytek, stoly atd.: Ve výrobních prostorech v nerezí, umístění umyvadel do „nečisté“ části propustí.

11.4. 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.

11.5. Počet pracovníků

Nově vybudované výrobní prostory budou sloužit pro 15–30 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.

11.6. Způsob ochrany pracovníků

Pracovníci jsou chráněni ochrannými pracovními pomůckami vhodnými pro práci s nebezpečnými chemickými látkami; v čistých prostorech jsou chráněni předepsaným ustrojením (oděv + obutí + brýle) a dále konstrukcí zařízení i čistých prostor jako takových – vzduchové/tlakové pasti.

11.7. 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%

11.8. Požadavky na řídicí systémy/software

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

MaR má vlastní URS (URS 2302 MaR v pavilonu C03).

11.9. 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).

Některá technologická zařízení si vynutí napojení na tlakový vzduch a vodu. Tohle je blíže specifikováno v PD.

12. TESTY A DOKUMENTACE

K ČP, VZT a MaR je třeba dodat:

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

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

13. ŠKOLENÍ A SERVIS

Uživatel se zavazuje proškolit pracovníky dodavatele z probíhajících činností s důrazem na typ výroby léčivých přípravků.

Zhotovitel musí zajistit:

- proškolení z obsluhy VZT zařízení a MaR;
- záruční i pozáruční údržbu a servis zařízení;
- provedení instalační, operační a procesní kvalifikace čistých prostor;
- vedoucího validačního týmu

14. VALIDACE

Zhotovitel musí zajistit:

- provedení instalační, operační a procesní kvalifikace VZT a čistých prostor;
- provedení validace systému MaR:
 - řízení VZT
 - monitoring ČP
- realizace teplotních map skladů
- vedoucího validačního týmu

Čisté prostory budou validovány po funkčních celcích – jednotkách, čemuž bude uzpůsobena i validační dokumentace. Je tedy požadována validační dokumentace pro následující celky:

1.PP – validace ČP:

- Genová terapie I (GT I)
- Genová terapie II (GT II)
- Genová terapie III (GT III)
- Společné D a servisní mezistěny

1.PP – teplotní mapy

- Dewarovy nádoby (1S17)

2.NP – validace ČP:

- Genová terapie IV (GT IV)
- Biotechnologická výroba proteinů (BVP)
- Testování sterility
- MB laboratoř; společné D; příprava médií; odpadová místnost D

2.NP – teplotní mapy

- Společné K: laboratoře QC; servisní mezistěny
- Sklad hotových výrobků (m.č. 230)
- Chladová místnost K (m.č. 232)
- Chladová místnost (m.č. 214)
- Sklady (m.č. 215 a 272)

3.NP – validace ČP:

- Buněčná terapie (BT)

3.NP – teplotní mapy

- Laboratoře QC I – IV
- Sklady (m.č. 319, 320 a 321); odpadová místnost (m.č. 327)
- Chladová místnost (m.č. 314)
- Sklad (m.č. 315)

14.1. Instalační kvalifikace VZT a čistých prostor

Podrobnější popis IQ bude uveden ve validačním protokolu (nebo souhrnném validačním protokolu). Detaily metodiky jednotlivých testování, kritéria přijatelnosti, způsob hodnocení výsledků, použité přístroje a validační tým budou definovány v dílčích validačních protokolech IQ. Výsledky IQ by měly být shrnuty ve Validačních zprávách dílčích IQ. Kvůli návaznosti dalších validačních kroků (operační kvalifikace) vydá dodavatel po ukončení testování/měření Záznam o ukončení validace (ZUV) - IQ.

- Předpoklady instalační kvalifikace
- Základní informace o čistém prostoru
- Základní informace o zařízení
- Ověření systému dokumentace
 - Zpráva o zregulování VZT
 - Seznam manuálů
 - Seznam SOP
 - Dokumentace preventivní údržby
 - Dokumentace k náhradním dílům
 - Dokumentace řídicího a kontrolního systému
- Ověření zařízení a prvků (např. VZT jednotek a regulačních prvků)
- Ověření dispozic a výkresů
- Ověření PI&D a schémat
- Ověření měřidel, přístrojů a kontrolních čidel
- Ověření napojení na podpůrné systémy
- Ověření materiálů

14.2. Operační kvalifikace čistých prostor

Podrobnější popis OQ bude uveden ve validačním protokolu (nebo souhrnném validačním protokolu). Detaily metodiky jednotlivých testování, kritéria přijatelnosti, způsob hodnocení výsledků, použité přístroje a validační tým budou definovány v dílčích validačních protokolech OQ. Výsledky OQ by měly být shrnuty ve Validačních zprávách dílčích OQ. Kvůli návaznosti dalších validačních kroků (procesní kvalifikace) vydá dodavatel po ukončení testování/měření Záznam o ukončení validace (ZUV) - OQ.

Minimální rozsah testování pro operační kvalifikaci. Objem vzduchu pro testování čistoty bude podle ISO 14 644, počet a rozmístění odběrových míst bude uveden a odsouhlasen ve validačním protokolu.

- Předpoklady operační kvalifikace
- Vizuální kontrola zařízení a prostoru
- Kontrola signalizace alarmů
- Vzduchový výkon [m^3/h]
- Homogenita a rychlost proudění vzduchu
- Výměna vzduchu v místnostech [$-\text{/h}$]
- Test integrity a těsnost instalovaných HEPA filtrů
- Test dekontaminace [min]
- Počet částic za klidu – koncentrace částic o rozměru rovném nebo větším než $0,5 \mu\text{m}$

- koncentrace částic o rozměru rovném nebo větším než 5 µm
- Teplota a relativní vlhkost [°C; %]
- Rozdíly tlaků po místnostech [Pa]
- Mikrobiální čistota – aktivní a pasivní [cfu]
- Vizualizace proudění vzduchu za klidu (video záznam + fotodokumentace)

14.3. Procesní kvalifikace čistých prostor

Podrobnější popis PQ bude uveden ve validačním protokolu (nebo souhrnném validačním protokolu). Detaily metodiky jednotlivých testování, kritéria přijatelnosti, způsob hodnocení výsledků, použité přístroje a validační tým budou definovány v dílčích validačních protokolech PQ. Výsledky PQ by měly být shrnuty ve Validacích zprávách dílčích PQ. Kvůli návaznosti dalších validačních kroků (procesní validace) vydá dodavatel po ukončení testování/měření Záznam o ukončení validace (ZUV) - PQ.

- Počet částic za provozu - koncentrace částic o rozměru rovném nebo větším než 0,5 µm
- koncentrace částic o rozměru rovném nebo větším než 5 µm
- Rychlost a uniformita proudění vzduchu
- Teplota a relativní vlhkost [°C; %]
- Mikrobiální čistota [cfu]
- Vizualizace proudění vzduchu za provozu (video záznam + fotodokumentace)

14.4. Teplotní mapy skladových prostor

- Teplotní mapa prázdného prostoru (OQ)
- Teplotní mapa při zaplnění prostoru (PQ)

Jedná se o následující prostory – čísla místnosti podle projektové dokumentace:

210, 215 a 220	- sklady laboratorního materiálu a pomůcek
214	- chladová místnost
230	- sklad hotových výrobků
232	- chladová místnost
272	- sklad
314	- chladová místnost
315	- sklad
319, 320, 321 a 334	- sklady („K“)

14.5. Validace MaR

Validace MaR bude provedena samostatně pro jednotlivé celky:

- Systém řízení VZT
- Systém monitoringu čistých prostor
- Systém monitoringu technologických zařízení

14.5.1. Kvalifikace návrhu MaR (Design Qualification – DQ)

Po vypracování projektové dokumentace bude zhotovitelem provedena DQ v rozsahu:

- Ověření existence, úplnosti, kompletnosti a dostupnosti všech projektových dokumentů.
- Ověření obsahu FS / DS vzhledem k URS s cílem potvrzení, že všechny uživatelské požadavky dodavatel v projektové dokumentaci zohlednil.

Výstupy z tohoto ověření by měly být současně použitelné jako základ pro dále zpracovávanou **Traceability matrix**.

14.5.2. Instalační kvalifikace MaR

Dodavatel zpracuje dokument „Způsob instalace zařízení“, který popisuje správnou praxi při instalaci jednotlivých komponent a zařízení. Dokument bude jedním z referenčních podkladů pro Protokol IQ.

Podrobnější popis IQ bude uveden ve validačním protokolu (nebo souhrnném validačním protokolu). Detaily metodiky jednotlivých testování, kritéria přijatelnosti, způsob hodnocení výsledků, použité přístroje a validační tým budou definovány v dílčích validačních protokolech IQ. Výsledky IQ by měly být shrnuty ve Validačních zprávách dílčích IQ. Kvůli návaznosti dalších validačních kroků (operační kvalifikace) vydá dodavatel po ukončení testování/měření Záznam o ukončení validace (ZUV) - IQ.

Dodavatel provede IQ v rámci rozsahu:

- Kontrola kusovníku vůči schválené dokumentaci (FAT HW),
- Kontrola zapojení vůči schválené dokumentaci (FAT HW),
- Kontrola správné funkce všech zařízení (FAT HW),
- Vizuální kontrola náležitostí, jako jsou popisy přístrojů, popisy žil apod. (FAT HW)

- Základní informace o zařízení
- Předpoklady instalační kvalifikace
- Ověření systému dokumentace
- Ověření zařízení, komponent / prvků
 - Instrumentace
 - Kontrola mechanické instalace
 - Kontrola správnosti mechanické instalace, zejména montážní plochy, dotažení spojů, přítomnosti těsnění, atd.
- Ověření hardware (FAT HW)
- Ověření software
- Ověření dispozic
- Ověření napojení na podpůrné systémy
 - Uvedení do provozu rozvaděčů (kontrola a zprovoznění napájení)
 - Kontrola a zprovoznění technologických komunikací
- Ověření přístrojů

Některé z testů lze realizovat v rámci FAT HW.

14.5.3. Operační kvalifikace MaR

Podrobnější popis OQ bude uveden ve validačním protokolu (nebo souhrnném validačním protokolu). Detaily metodiky jednotlivých testování, kritéria přijatelnosti, způsob hodnocení výsledků, použité přístroje a validační tým budou definovány v dílčích validačních protokolech OQ. Výsledky OQ by měly být shrnuty ve Validačních zprávách dílčích OQ. Kvůli návaznosti dalších validačních kroků (procesní kvalifikace) vydá dodavatel po ukončení testování/měření Záznam o ukončení validace (ZUV) - OQ.

Dodavatel by měl pro každý systém provést OQ v níže definovaném rámci rozsahu. OQ může být rozdělena na část FAT, během níž budou verifikovány funkce SW v prostorách dodavatele, a část SAT, která proběhne v místě produkčního provozu systému.

Rámcový rozsah SW OQ FAT testů:

- Kontrola standardních SW bloků (typicalů);
- Kontrola alarmů, jejich kompletnosti a rozsahu;
- Kontrola interlocků, jejich kompletnosti a rozsahu;
- Kontrola HW konfigurace a napojení datových bodů na IO;
- Kontrola obrazovek HMI;
- Simulované ověření funkcí SW MaR vzhledem k FS.

Rámcový rozsah OQ SAT testů:

- Předpoklady kvalifikace
- Přenos validovaného SW PLC ze simulovaného prostředí do produkčního prostředí;
- Příprava a zprovoznění SW PLC on-site;
- Funkční zkoušky instrumentace a zařízení on-site;
 - Ověření funkčnosti přenosu dat a ověření reportu
 - Kontrola funkčnosti automatického zálohování
 - Alarmy – vznik a signalizace
 - Uživatelské účty – přístupová práva – Audit Trail
 - Správa hesel a odhlašovací funkce
 - Výpadek el. energie – odolnost systému
 - Stabilita systémového času
 - Antivirový SW
- Loopchecky;
- Komunikace PLC s balenými jednotkami (budou-li nějaké).

14.5.4. Procesní kvalifikace MaR

Podrobnější popis PQ bude uveden ve validačním protokolu (nebo souhrnném validačním protokolu). Detaily metodiky jednotlivých testování, kritéria přijatelnosti, způsob hodnocení výsledků, použité přístroje a validační tým budou definovány v dílčích validačních protokolech PQ. Výsledky PQ by měly být shrnuty ve Validačních zprávách dílčích PQ. Kvůli návaznosti dalších validačních kroků (procesní validace) vydá dodavatel po ukončení testování/měření Záznam o ukončení validace (ZUV) - PQ.

- Dodavatel provede PQ ve smyslu ověření systému v běžném provozu.

14.6. Validační dokumentace

Validační dokumentace bude vypracována pro všechny plánované a realizované kvalifikační/validační aktivity. Zodpovědnost za vypracování jednotlivých dokumentů je v následující tabulce:

Zkratka dokumentu	Název dokumentu	Zpracovává
URS	User Requirement Specification (Specifikace uživatelských požadavků)	LF MU
RA	Risk analýza	LF MU / dodavatel
CCS	Contamination Control Strategy	LF MU
VMP	Validation Master Plan / Řídicí plán validací	LF MU
VPR	Roční plán validací	LF MU
SumVP	Souhrnný validační protokol	Dodavatel
VP	Validační protokol	Dodavatel
ZUV	Záznam o ukončení validace	Dodavatel
VZ	Validační zpráva	Dodavatel
SumVZ	Souhrnná validační zpráva	Dodavatel /LF MU

14.6.1.Řídící plán validací (Validation Master Plan, VMP)

VMP je dokument definující filozofii validací veškerých validačních aktivit. Jeho cílem je stanovit rozsah všech prováděných validací a vztah mezi nimi. VMP obsahuje předmět, rozsah a cíl validací, popis jednotlivých objektů validací, způsob jejich validace a intervaly revalidací.

Řídící plán validací zpracovává LF MU.

14.6.2.Roční plán validací (VPR)

Roční plán validací ve formě databáze validací definuje všechny validační aktivity v kalendářním roce. Jeho cílem je stanovit rozsah všech prováděných validací a vztah mezi nimi v rozsahu:

- plánu kvalifikací zařízení výroby
- plánu kvalifikací přístrojů kontroly kvality
- plánu validací procesů

Roční plán validací navazuje na řídicí plán validací, ale u každé validační aktivity již stanovuje přibližné datum realizace validace (měsíc).

Roční plán validací je spravován elektronicky ve formě databáze (tabulka v MS Excel), která je průběžně aktualizována a minimálně jednou ročně vydána. Databáze poskytuje aktuální přehled o stavu validačních aktivit ACIU.

Databáze obsahuje zejména číslo validace, stav dané validační aktivity, typ validace/kvalifikace, definici validovaného objektu, plán zahájení validace, informace o provedení validace, validační zpráva a její platnosti.

Databáze validačních aktivit je průběžně aktualizována tak, aby obsahovala aktuální informace.

Roční plán validací zpracovává uživatel.

14.6.3.Souhrnný validační protokol (SumVP)

Souhrnný validační protokol (SumVP) by měl být připraven jako jeden dokument, zastřešující všechny systémy funkčního celku (např. MaR, ČP apod.). SumVP představuje základní řídicí dokument z pohledu organizace projektu a souvisejících validačních činností.

Dokument by měl obsahovat následující části / kapitoly:

- Popis náplně projektu
- Plán projektu
 - Validační tým, role a odpovědnosti
 - Hlavní organizační procedury
 - Rámcový harmonogram
 - Organizace řešení rozhraní systému (spolupráce s dalšími případnými dodavateli)
- Plán kvality
 - Požadavky na jištění jakosti (EU GMP, zákazníka)
 - Popis systému jakosti dodavatele
 - Detailní popis konceptu validace

14.6.4.Validační protokol (VP)

Validační protokol je konkrétní písemný plán stanovující postup validace včetně popisu všech testů, kritérií přijatelnosti a metodik. Validační protokol musí jasně definovat cíle prováděné validace, rozsah validace (počet opakování), identifikovat zařízení, kritické prvky a parametry, jejich operační rozmezí, stanovit typ a množství vzorků k hodnocení, způsob odběru vzorků, způsob hodnocení, hodnocené parametry a kritéria přijatelnosti a metodiky pro každý z použitých testů.

V protokolu je uveden validační tým a jeho odpovědnosti.

Pro každou jednotlivou validační aktivitu je vydáván samostatný validační protokol, který vytváří dodavatel a schvaluje LF MU.

Přílohou protokolu jsou formuláře pro záznam provedených činností v průběhu validace.

14.6.5. Záznam o ukončení validace (ZUV)

Záznam o ukončení validace je dokument, který vydává dodavatel po realizaci všech plánovaných testování/měření na místě a slouží uživateli (LF MU) jako informace o funkčnosti a provozuschopnosti zařízení/prostor a systémů; tedy že jej může začít aktivně využívat a nečeká na oficiální vydání validační zprávy.

Záznam o ukončení validace je zpracován po každém validačním kroku (IQ, OQ, PQ) a obsahuje stručný souhrn výsledků a případný výčet odchylek.

14.6.6. Validací zpráva (VZ)

Validační zpráva je vyhodnocením dat získaných během validace. Zpráva musí křížově odkazovat na validační protokol. Ve zprávě musí být jasně vyjádřeno, zda byla splněna kritéria přijatelnosti předem definovaná a odsouhlasená ve validačním protokolu, musí být uvedeny a komentovány všechny nalezené odchylky zjištěné při validaci a návrh na jejich odstranění. Veškeré změny v provedení vůči protokolu musí být ve zprávě vysvětleny. Všechna primární data musí být přiložena k výtisku č. 1 validační zprávy.

14.6.7. Souhrnná validační zpráva (SVZ)

Po ukončení celého projektu / logického celku (např. MaR; ČP apod.) vypracuje dodavatel Souhrnnou validační zprávu (SVZ), jejímž účelem bude sumarizovat provedení všech projektových a validačních aktivit a dosažení cílů předepsaných ve Validacím protokolu, včetně případných změn a odchylek.

Schválená Souhrnná validační zpráva představuje potvrzení, že všechny předepsané činnosti byly provedeny, očekávané dokumenty vytvořeny a projektové cíle definované ve VP byly úspěšně naplněny.

14.7. Validací proces

Validace představují kooperativní proces, na němž se musí aktivně podílet zástupci dodavatele i uživatele (LF MU). Z tohoto důvodu se již na začátku projektu (po úvodních schůzkách/kontrolních dnech s generálním zhotovitelem stavby a jeho subdodavateli) ustanoví validační tým. Úkolem vedoucího validačního týmu je řídit validační proces a koordinovat validační aktivity se stavebními a instalačními pracemi. Celý validační tým se podílí na plánování a přípravě jednotlivých validačních kroků i s ohledem na průběžné dodávky zařízení a vybavení čistých prostor, tak aby nedocházelo ke zbytečným prostojeům a časovým posunům.

15. ZÁVĚR

URS slouží jako podklad pro výběr generálního zhotovitele. Z dalších nejbližších aktivit proběhne DQ realizačního projektu, Validation Master Plan, risk analýza/y a vypracování CCS. Důležitým bodem bude konzultace se SÚKL ohledně podmínek ukončení činnosti stávajících ČP a možnosti výroby v nových ČP.

Z tohoto důvodu může dojít ještě ke změnám a úpravám, kdy už tato URS nebude upravována, ale nadále bude pracováno s dalšími nástroji – zejména s VMP a CCS.

16. SOUVISEJÍCÍ DOKUMENTACE

Projektová dokumentace „Rekonstrukce pavilonu C03 LF MU“

17. PŘÍLOHY

Příloha č. 1 Výrobní schémata