

ANEKS 1 WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Reguła

Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pyrogenami. Wiele zależy od umiejętności, wyszkolenia i podejścia personelu zaangażowanego w proces produkcji. Zapewnienie Jakości jest szczególnie ważne dla tego procesu wytwarzania i musi przebiegać zgodnie z ustalonymi zwalidowanymi procedurami zapewniającymi nadzorowanie procesów technologicznych. Potwierdzenie osiągnięcia jakości oraz innych aspektów jakości produktu leczniczego nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub kontroli produktu gotowego.

Uwaga:

Przepisy aneksu części I nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi powietrza i powierzchni, w tym zakresie stosuje się inne dokumenty takie jak normy EN/ISO.

Wymagania ogólne

1. Wytwarzanie produktów sterylnych powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały wprowadzane są przez służę powietrzne. Pomieszczenia czyste powinny być utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze powinno być dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.

2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem składników, przygotowaniem produktu i napełnianiem pojemników powinny przebiegać w oddzielnych pomieszczeniach obszaru czystego. Wytwarzanie produktów sterylnych dzieli się na dwie kategorie: pierwsza, w której produkt jest sterylizowany na końcu procesu produkcyjnego, oraz druga, w której czynności są prowadzone aseptycznie na niektórych lub wszystkich jego etapach.

3. Pomieszczenia czyste, w których wytwarzane są produkty sterylne są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Na każdym etapie wytwarzania wymagany jest odpowiedni poziom czystości środowiska w celu zminimalizowania ryzyka związanego z zanieczyszczeniem produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub mikroorganizmami.

W celu spełnienia przez pomieszczenia tych wymagań dotyczących czystości powietrza należy zaprojektować je poprzez określenie poziomów czystości powietrza „w działaniu” i „w spoczynku”. Jako stan „w spoczynku” należy rozumieć sytuację, gdy zainstalowane są wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia trybu pracy, ale bez obecnego personelu obsługującego urządzenia produkcyjne. Jako stan „w działaniu” należy rozumieć sytuację, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w określonym trybie pracy z określoną liczbą pracowników.

Stany „w działaniu” i „w spoczynku” powinny być określone w odniesieniu do każdego czystego pomieszczenia lub mogą być określone w odniesieniu do kilku czystych pomieszczeń łącznie.

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza.

Klasa A: obowiązuje w wydzielonej strefie, w której wykonywane są czynności największego ryzyka np: w strefie napełniania, w strefie zamykania korkami, w strefie gdzie wykonywane są aseptyczne połączenia oraz miejscach, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle takie warunki pracy zapewnia się poprzez laminarny przepływ powietrza. Systemy laminarnego przepływu powietrza powinny zapewnić jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy nad otwartym produktem w zakresie od 0.36 do 0.54 m/s (wartość zalecana). Utrzymanie tych parametrów powinno być zwalidowane i możliwe do udowodnienia w każdym czasie. Jednokierunkowy przepływ powietrza i mniejsza jego prędkość może mieć zastosowanie w zamkniętych izolatorach i skrzynkach z rękawami.

Klasa B: Przy produkcji aseptycznej i napełnianiu obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A.

Klasa C i D: obowiązuje w pomieszczeniach czystych, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.

Klasyfikacja pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym

4. Pomieszczenia czyste i urządzenia z obszarem czystym powinny być klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy EN ISO 14644-1. Należy wyraźnie rozróżnić klasyfikację od procesu monitorowania środowiska. Maksymalną dopuszczalną liczbę cząstek dla każdej klasy czystości podano w poniższej tabeli.

Klasa	Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m ³ o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli			
	W spoczynku		W działaniu	
	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
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nieokreślona	nieokreślona

5. W celu klasyfikacji obszaru klasy A minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym powinna wynosić 1m³. Dla klasy A maksymalna dopuszczalna liczba cząstek $\geq 5,0 \mu\text{m}$ jest określona przez wymagania normy ISO dla klasy 4.8. Dla klasy B („w stanie spoczynku”) obowiązuje limit ISO klasy 5 dla obu wymiarów cząstek. W klasie C („w spoczynku oraz w działaniu”) obowiązuje odpowiednio limit klasy 7 według ISO i odpowiednio klasy 8 według ISO. Dla klasy D („w stanie spoczynku”) liczba cząstek winna odpowiadać wymaganiom ISO klasy 8. Wymagania EN/ISO 14644-1 określają metodologię co do minimalnej liczby punktów poboru próbek jak i wielkości próby w oparciu o klasy limitu liczby cząstek o największym wymiarze dla danej klasy oraz metody oceny otrzymanych danych.

6. Podczas klasyfikacji powinny być używane przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami pomiędzy elementem próbkującym i analizującym, ze względu na relatywnie większy współczynnik osadzania cząstek $\geq 5.0 \mu\text{m}$ niż zdalne systemy próbkowania z długimi połączeniami. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza powinny być używane izokinetyczne głowice próbkujące.

7. Klasyfikacja „w działaniu” może być przeprowadzona podczas normalnych operacji produkcyjnych, operacji symulowanych lub podczas testów napełniania pożywką przy symulacji „najgorszego przypadku”. Wymagania EN/ISO 14644-2 określają wytyczne dotyczące badań, mających na celu wykazanie ciągłej zgodności z wymaganiami założonej klasy czystości.

Monitoring pomieszczeń czystych oraz urządzeń z obszarem czystym

8. Czystość pomieszczeń i urządzeń z lokalnym obszarem czystym powinna być regularnie monitorowana w stanie działania, a punkty monitorowania winny być wyznaczone w oparciu o analizę ryzyka oraz rezultaty otrzymane podczas ich klasyfikacji.

9. W klasie A monitorowanie cząstek powinno być przeprowadzane podczas całego czasu trwania operacji krytycznych, łącznie z czasem, gdy wykonywany jest montaż elementów wyposażenia, za wyjątkiem gdy oceniane zanieczyszczenia pochodzące z procesu, uszkodziłyby licznik cząstek materiałami niebezpiecznymi w rodzaju żywych organizmów lub materiałów radioaktywnych. W takich przypadkach monitorowanie w trakcie rutynowego montażu wyposażenia powinno mieć miejsce przed ekspozycją na szkodliwe czynniki. Powinien być również prowadzony monitoring podczas operacji symulacyjnych. W klasie A monitoring powinien być prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby, tak aby mogły być uwzględnione wszystkie interwencje, krótkotrwałe zdarzenia i zużycie eksploatacyjne systemu, a przekroczenie limitów alarmowych winno być sygnalizowane alarmem. Dopuszczalna jest sytuacja, że nie zawsze w trakcie napełniania możliwe jest wykazanie niskich stężeń cząstek $\geq 5.0 \mu\text{m}$ w miejscu napełniania z powodu tworzenia się cząstek lub kropli z samego produktu.

10. Zaleca się by podobny system monitorowania obowiązywał w klasie B chociaż częstotliwość próbkowania może być zmniejszona. Skuteczność rozdziału sąsiadujących klas A i B decyduje o systemie monitorowania. W klasie B monitoring powinien być prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby, tak by zmiany w poziomie zanieczyszczeń i każde „zużycie eksploatacyjne” systemu mogły być uchwycone, a przekroczenie limitów alarmowych winno być sygnalizowane alarmem.

11. Systemy monitoringu unoszących się w powietrzu cząstek mogą składać się z niezależnych liczników cząstek, sieci sekwencyjnie przełączanych punktów poboru próbek połączonych z kolektorem do jednego licznika cząstek lub kombinacją tych dwóch rozwiązań. Wybrany system musi być odpowiedni do wymiarów badanych cząstek. Jeżeli system monitorowania składa się z rozdzielnych i połączonych ze sobą głowicy próbkującej i właściwego licznika długość połączeń oraz promień krzywizny tych połączeń musi być uwzględniony w kontekście osadzania się cząstek w połączeniach. Wybór systemu monitorującego powinien uwzględniać wszelkie ryzyka pochodzące od materiałów używanych w procesie wytwarzania, np. tych z udziałem żywych organizmów czy radiofarmaceutyków.

12. Wielkość prób pobieranych w monitoringu przy wykorzystaniu systemów zautomatyzowanych będzie zazwyczaj funkcją szybkości próbkowania używanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próby była taka sama jak ta, której użyto podczas formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym.

13. W klasach A i B monitorowanie liczby cząstek $\geq 5.0 \mu\text{m}$ jest szczególnie istotne, gdyż jest to ważne narzędzie diagnostyczne dla wczesnego wykrycia awarii. Sporadyczne wykrycie cząstek $\geq 5.0 \mu\text{m}$ może być błędem spowodowanym

zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, współzależnościami, itp. Tym niemniej pojawianie się niskich stężeń cząstek stale lub w kolejnych pomiarach jest objawem możliwości zanieczyszczenia i powinno zostać wyjaśnione. Taki incydent może wskazywać na początki niesprawności systemu HVAC, urządzenia napełniającego lub może wskazywać na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych operacji.

14. Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu „w spoczynku” powinna być uzyskana po krótkim czasie „oczyszczania powietrza” (15-20 min., wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi.

15. Monitoring pomieszczeń klas C i D „w działaniu” powinien być wykonywany zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w jakości. Wymagania i limity alarmowe/działania będą zależeć od rodzaju wykonywanych operacji, lecz powinien być dotrzymany zalecany okres „oczyszczania powietrza”.

16. Inne czynniki takie jak temperatura i wilgotność względna zależą od produktu i rodzaju przeprowadzanych operacji. Parametry te nie powinny kolidować z definicją poziomu czystości.

17. Przykłady operacji wykonywanych w różnych klasach czystości powietrza podano w tabeli poniżej (zobacz także punkty od 28 do 35):

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją (zobacz punkty 28-30)
A	Napełnianie opakowań produktami, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko
C	Przygotowanie roztworów, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie opakowań produktami.
D	Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania.

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej (zobacz punkty 31-35)
A	Przygotowanie i napełnianie aseptyczne opakowań
C	Przygotowanie roztworów przed filtrowaniem
D	Postępowanie z komponentami przy myciu

18. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne monitorowanie mikrobiologiczne powinno być prowadzone z dużą częstotliwością, z zastosowaniem następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (wymazy lub płytki odciskowe). Pobieranie prób w pomieszczeniach, w których aktualnie przebiega produkcja nie powinno przeszkadzać w ochronie strefy. Podczas przeglądu dokumentacji serii przy zwalnianiu do obrotu produktu końcowego powinny być brane pod uwagę wyniki uzyskane z monitorowania. Kontrola czystości mikrobiologicznej odzieży ochronnej pracowników i powierzchni powinna być prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych. Poza czynnościami produkcyjnymi monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych wymagane jest również po walidacji systemu, czyszczeniu i sanityzacji.

19. Zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu:

	Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)			
Klasa	próbka	płytki	płytki odciskowe	odciski palców

	powietrza cfu/m ³	sedymentacyjne (średnica 90 mm) cfu/4 godziny (b)	(średnica 55 mm) cfu/płytkę	(dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) wartości średnie

(b) poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.

20. Dla wyników uzyskiwanych w trakcie monitorowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. Jeżeli limity te zostaną przekroczone należy wdrożyć działania korygujące opisane we właściwych standardowych procedurach operacyjnych.

Technologia izolatora

21. Zastosowanie technologii izolatora w celu zminimalizowania interwencji ludzkiej w obszarach przetwarzania może spowodować znaczące zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, pochodzącego z otoczenia, produktów wytwarzanych aseptycznie. Istnieje wiele różnych konstrukcji izolatorów oraz urządzeń do transferu. Izolator oraz otaczające środowisko powinny być tak zaprojektowane, aby mogła być osiągnięta wymagana jakość powietrza dla odpowiednich stref. Izolatory są skonstruowane z różnych materiałów, które mniej lub bardziej podatne są na uszkodzenia fizyczne i rozhermetyzowanie. Urządzenia do transferu mogą być różne – od projektów zawierających pojedyncze lub podwójne drzwi po w pełni szczelne systemy zawierające mechanizmy sterylizacji.

22. Transfer materiałów do urządzenia oraz na zewnątrz jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń. Pomimo, iż obszar wewnątrz izolatora jest lokalną strefą dla czynności wysokiego ryzyka nie jest konieczne zachowanie laminarnego przepływu powietrza w obszarze pracy wszystkich urządzeń tego typu.

23. Klasa czystości powietrza wymaganego dla środowiska otaczającego zależy od projektu izolatora i jego zastosowania. Powietrze powinno być kontrolowane i dla procesów aseptycznych powinno odpowiadać przynajmniej klasie czystości D.

24. Izolatory powinny być stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja powinna uwzględniać wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz izolatora, oczyszczanie izolatora, proces transferu materiałów a także jego integralność.

25. Monitorowanie powinno być prowadzone rutynowo i obejmować częste badanie szczelności izolatora oraz systemu rękawic i rękawów.

Technologia formowania, napełniania, zatapiania.

26. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania - napełniania – zatapiania są maszynami, w których podczas jednego ciągłego procesu są formowane, napełniane i zatapiane pojemniki z termoplastycznego granulatu. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania- napełniania-

zatapiania stosowane w produkcji aseptycznej powinny być wyposażone w skuteczny nawiew powietrza klasy A. Mogą być one zainstalowane w otoczeniu co najmniej klasy C, przy jednoczesnym stosowaniu przez pracowników ubioru odpowiedniego dla klasy A/B. Warunki otoczenia „w spoczynku” powinny odpowiadać wymaganiom dotyczącym zanieczyszczeń cząstkami zdolnymi do życia oraz cząstkami nieożywionymi, a dla środowiska „w działaniu” wyłącznie limitowi dla cząstek zdolnych do życia. Urządzenia służące do pracy tą technologią, stosowane przy wytwarzaniu produktów przeznaczonych do końcowej sterylizacji powinny być zainstalowane w środowisku co najmniej klasy D.

27. Z powodu specyfiki tej technologii należy zwrócić uwagę co najmniej na:
- 1) projekt i kwalifikację urządzenia;
 - 2) walidację i powtarzalność procesów czyszczenia na miejscu (CIP) i sterylizacji na miejscu (SIP);
 - 3) środowisko otaczające pomieszczenia czyste, w którym umiejscowione są urządzenia;
 - 4) szkolenie pracowników i ich odzież;
 - 5) interwencje w obszarze krytycznym urządzeń łącznie z wszystkimi pracami montażowymi, prowadzonymi w sposób sterylny przed rozpoczęciem napełniania.

Produkty sterylizowane końcowo

28. Przygotowanie składników i większości produktów sterylizowanych końcowo powinno być wykonywane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami dopuszczalnego przed filtracją i sterylizacją. Gdy istnieje podwyższone i nietypowe zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (gdy produkt jest dobrą pożywką dla wzrostu mikroorganizmów, musi być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub istnieje konieczność jego przetwarzania również w otwartych naczyniach), przygotowanie składników i produktów powinno odbywać się w środowisku klasy C.

29. Napełnianie pojemników produktami sterylizowanymi końcowo powinno odbywać się w środowisku co najmniej klasy C.

30. Gdy istnieje podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu przez środowisko, gdy czynności związane z napełnianiem przebiegają powoli lub gdy pojemniki mają szyjki zakończone otworami o dużej średnicy albo też gdy z konieczności upływa kilka sekund pomiędzy napełnieniem pojemników i ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnianie pojemników powinno przebiegać w środowisku klasy A, w otoczeniu co najmniej klasy C. Przygotowanie i napełnianie pojemników maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno przebiegać w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

Przygotowywanie aseptyczne

31. Po umyciu komponenty powinny być przechowywane w środowisku o czystości powietrza co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi lub komponentami powinny przebiegać w środowisku o czystości powietrza klasy A w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, jeśli materiały te nie są później poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtry zatrzymujące mikroorganizmy.

32. Przygotowanie roztworów, które mają być poddane filtracji sterylizującej powinno być wykonywane w klasie C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie

materiałów i produktów powinno być wykonywane w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.

33. Przygotowanie i aseptyczne rozlewanie produktów powinno przebiegać w klasie A, w otoczeniu klasy B.

34. Przed całkowitym zamknięciem przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników, jak to stosuje się przy liofilizacji, powinno odbywać się w środowisku czystości powietrza klasy A w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B albo w szczelnych tacach transportowych w klasie B.

35. Przygotowanie i napełnianie pojemników sterylnymi maściami, kremami, zawiesinami i emulsjami powinno przebiegać w środowisku o czystości powietrza w klasie A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, wówczas gdy produkt jest wystawiony na działanie otoczenia i nie jest następnie filtrowany.

Personel

36. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba pracowników. Jest to szczególnie ważne podczas procesów aseptycznych. Kontrole i inspekcje należy, o ile to możliwe, przeprowadzać z zewnątrz pomieszczeń czystych.

37. Wszyscy pracownicy zatrudnieni w pomieszczeniach czystych (łącznie z tymi, którzy są odpowiedzialni za czyszczenie i konserwację) powinni być regularnie szkoleni w zakresie wymagań prawidłowego wytwarzania produktów sterylnych. Szkolenie powinno obejmować zasady higieny i podstawowe wiadomości z mikrobiologii. Gdy niezbędne jest wprowadzenie do pomieszczeń czystych osób nieprzeszkolonych (ekip budowlanych lub konserwatorskich) należy je poinstruować i objąć nadzorem.

38. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu materiału z tkanek zwierzęcych lub z hodowli drobnoustrojów, innych niż używane w bieżących procesach produkcyjnych, nie powinni mieć wstępu do obszarów, w których prowadzi się produkcję sterylną, o ile nie postępowali zgodnie z rygorystycznie i jednoznacznie określonymi procedurami dotyczącymi wejścia.

39. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w wytwarzaniu produktów sterylnych powinni być poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą stanowić dodatkowe źródło zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Wskazane są okresowe kontrole stanu zdrowia. Wyznaczona, kompetentna osoba powinna decydować o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.

40. W pomieszczeniach czystych nie powinno się nosić zegarków, biżuterii ani stosować makijażu.

41. Zmiana odzieży i mycie powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami, celem zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych, a także celem zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.

42. Rodzaj odzieży i jej jakość powinny być dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.

43. Wymagania dla odzieży dla poszczególnych klas czystości są następujące:
- 1) klasa D: włosy na głowie i brodzie powinny być zakryte. Należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy. Należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;
 - 2) klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte. Należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty. Odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek;
 - 3) klasa A/B: Nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodę i wąsy. Nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu. Twarz powinna być osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek. Należy nosić wyjąłowione, nie pokryte talkiem rękawice gumowe lub lateksowe i wyjąłowione lub zdezynfekowane obuwie. Nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice. Odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek oraz powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała pracownika.
44. Odzież zewnętrzna nie powinna być wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio odkażona) powinna być dostarczana każdemu pracownikowi klasie A/B na każdy cykl produkcyjny. Rękawice powinny być regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice powinny zmieniane przynajmniej przed każdym cyklem pracy w pomieszczeniach tej klasy.
45. Odzież przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych powinna być prana i chroniona tak, by nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które mogą być później rozsiewane. Te czynności powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami. Wskazane jest pranie tej odzieży w oddzielnych pralniach. Włókna uszkodzone przez nieodpowiednie pranie lub wyjąławianie mogą zwiększać ryzyko rozsiewania cząstek.

Pomieszczenia

46. W pomieszczeniach czystych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących.
47. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć możliwych zanieczyszczeń w ich zakamarkach. Z tego powodu rozsuwane drzwi mogą być niepożądane.
48. Maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.
49. Rury i przewody oraz inne elementy należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.

50. W pomieszczeniach, w których prowadzone są operacje aseptyczne (klasa A/B) umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem powinny być zainstalowane zamknięcia syfonowe. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie powinny być zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.

51. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej. Pomieszczenia te powinny być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Powietrze w ostatniej części przebieralni powinno być tej samej klasy czystości co klasa czystości pomieszczenia produkcyjnego „w spoczynku”, do którego przebieralnia prowadzi. Wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie powinny znajdować się wyłącznie w pierwszej części przebieralni.

52. Drzwi śluzy nie powinny otwierać się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych powinien zabezpieczać przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

53. Filtrowane powietrze powinno być dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, w każdych warunkach operacyjnych. Powinna być skuteczna wymiana powietrza w danym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza powinna wynosić 10-15 Pa (wartości zalecane). Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę stref największego ryzyka, tj. środowiska otaczającego otwarty produkt i czyste komponenty, które mają kontakt z produktem. Różne zalecenia dotyczące dostarczania powietrza i zróżnicowania ciśnień mogą wymagać modyfikacji, gdy jest to konieczne ze względu na niektóre materiały np. chorobotwórcze, wysoce toksyczne, radioaktywne lub żywe kultury wirusowe lub kultury bakteryjne, czy też produkty pochodzenia wirusowego i bakteryjnego. Dekontaminacja pomieszczeń i powietrza opuszczającego pomieszczenia czyste może być konieczna w przypadku operacji stwarzających zagrożenie dla środowiska.

54. Należy wykazać, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu; należy zapewnić, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.

55. Powinien istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Należy zamontować wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie różnice te są istotne. Wartości różnicy ciśnień powinny być regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.

Wyposażenie

56. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez ściany oddzielające pomieszczenia czyste klasy A lub B od pomieszczeń produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, za wyjątkiem sytuacji, gdy pas jest wyjąławiany w sposób ciągły (w tunelu sterylizacyjnym).

57. Sposób zainstalowania i obsługi urządzeń powinien być zaprojektowany w taki sposób, aby wszystkie czynności, zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być

wykonywane, w miarę możliwości, z zewnątrz pomieszczeń czystych. Gdy wymagana jest sterylizacja, należy ją przeprowadzać po powtórny, kompletnym zmontowaniu aparatury, gdy tylko jest to możliwe.

58. Jeżeli konserwacja urządzeń jest przeprowadzana w obrębie obszaru czystego, a wymagane normy czystości lub aseptyczności nie zostały zachowane w trakcie pracy, obszar ten powinien zostać wyczyszczony, zdezynfekowany, a tam gdzie jest to konieczne, wysterylizowany przed wznowieniem produkcji.

59. Stacje uzdatniania wody i systemy jej dystrybucji powinny być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w taki sposób, aby zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Nie powinny one działać poza zaprojektowanymi dla nich granicami wydajności. Woda do iniekcji powinna być produkowana, przechowywana i rozprowadzana w sposób zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów, przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70° C.

60. Wszystkie urządzenia, takie jak sterylizatory, systemy uzdatniania i filtracji powietrza, filtry oddechowe i filtry gazowe, systemy uzdatniania, wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody powinny być walidowane i konserwowane zgodnie z ustalonym planem; ich włączenie do ponownego użycia powinno być zatwierdzane.

Utrzymanie czystości

61. Szczególnie ważne jest utrzymanie czystości w obszarach czystych. Pomieszczenia czyste powinny być dokładnie czyszczone zgodnie z pisemnym programem. W przypadku stosowania środków dezynfekcyjnych należy używać więcej niż jednego ich rodzaju. Należy prowadzić regularne monitorowanie skuteczności środków dezynfekcyjnych, w celu wykrycia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych.

62. Czystość stosowanych środków dezynfekcyjnych i detergentów powinna być monitorowana w celu wykrycia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Roztwory powinny być przechowywane w czystych pojemnikach przez ograniczony i określony czas, jeżeli nie były wyjałowione. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w pomieszczeniach klasy A i B powinny być sterylizowane przed użyciem.

63. Do zwalczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych może być wykorzystywana dezynfekcja gazowa (fumigacja).

Przetwarzanie

64. Na wszystkich etapach produkcji, włączając etapy przed sterylizacją powinny być podejmowane działania prowadzące do zmniejszenia ilości zanieczyszczeń.

65. Przygotowanie produktów pochodzenia mikrobiologicznego i napełnianie pojemników tymi preparatami nie powinno być wykonywane w obszarach przeznaczonych do wytwarzania innych produktów leczniczych. Po inaktywacji, szczepionki zawierające zabite mikroorganizmy lub ich ekstrakty mogą być napełniane w tych samych pomieszczeniach, co inne sterylne produkty lecznicze.

66. Walidacja procesu aseptycznego powinna obejmować symulację procesu z zastosowaniem pożywki (napełnianie pożywką). Wybór pożywki powinien być dokonany z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i możliwości sterylizacji pożywki.

67. Badanie symulacyjne procesu powinno naśladować, tak dokładnie jak to jest możliwe, rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmować wszystkie krytyczne, następujące po sobie etapy wytwarzania. Powinno się również brać pod uwagę różne interwencje mogące pojawić się podczas normalnej produkcji, jak również najgorsze możliwe warunki prowadzenia procesu (warunki najgorszego przypadku).

68. Badania symulacyjne procesu powinny być wykonane jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla każdej zmiany pracowników. Próby symulacyjne procesu powinny być powtarzane w określonych odstępach czasu i po każdej istotnej modyfikacji instalacji wentylacyjnej, sprzętu, procesu i liczby zmian pracowników. Próby symulacyjne procesu powinny być powtarzane dwa razy w roku dla każdej zmiany pracowników i każdego procesu.

69. Liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę. Dla małych serii liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być przynajmniej równa wielkości serii. Celem powinno być osiągnięcie zerowego wzrostu; należy zastosować następującą procedurę gdy napełniane jest:

- 1) mniej niż 5000 jednostek, nie powinno się wykryć ani jednej zakażonej jednostki;
- 2) od 5000 do 10 000 jednostek:
 - a) jedna (1) zakażona jednostka powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego, łącznie z rozważeniem powtórnego przeprowadzenia testu napełniania pożywką,
 - b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego;
- 3) więcej niż 10 000 jednostek:
 - a) jedna (1) zakażona jednostka powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego,
 - b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego.

70. Dla każdej wielkości testu napełniania pożywką już sporadyczne przypadki zanieczyszczenia mikrobiologicznego mogą wskazywać na obecność niewielkiego skażenia, którego źródło powinno być wyjaśnione. Postępowanie wyjaśniające w przypadku znaczących niepowodzeń w tym teście powinno obejmować analizę potencjalnego wpływu na zapewnienie sterylności wszystkich serii wyprodukowanych od czasu ostatniego pomyślnie zakońzonego testu napełniania pożywką.

71. Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.

72. Źródła wody, urządzenia do jej uzdatniania oraz uzdatniona woda powinny być badane regularnie w celu zbadania zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych, i jeśli ma to zastosowanie, endotoksyn. Należy przechowywać dokumentację wyników monitorowania oraz zapisy podjętych działań korygujących.

73. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza w trakcie operacji aseptycznych, powinny być ograniczone do minimum, a poruszanie się pracowników powinno odbywać się w sposób zorganizowany i kontrolowany w celu

uniknięcia uwalniania się nadmiaru cząstek i mikroorganizmów, związanego ze zwiększoną aktywnością. Temperatura i wilgotność powietrza w pomieszczeniach nie powinna być nadmiernie wysoka ze względu na rodzaj noszonej odzieży.

74. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne materiałów wyjściowych powinno być minimalne. Specyfikacje powinny zawierać wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, jeśli taka potrzeba została wykazana przez wyniki monitorowania poziomu zanieczyszczeń.

75. W czystych pomieszczeniach należy zmniejszyć do minimum liczbę pojemników i materiałów wykazujących skłonność do odszczepiania włókien.

76. Gdy ma to zastosowanie należy podjąć środki w celu zminimalizowania zanieczyszczenia otoczenia cząstkami produktu gotowego.

77. Po ostatnim etapie procesu czyszczenia należy postępować z komponentami, pojemnikami i wyposażeniem w taki sposób, aby nie doszło do ich ponownego zanieczyszczenia.

78. Przerwy pomiędzy myciem, suszeniem i sterylizacją komponentów, pojemników i wyposażenia, a także przerwy pomiędzy ich sterylizacją i użyciem powinny być możliwie krótkie. Powinien zostać ustalony limit czasowy odpowiedni do warunków przechowywania.

79. Czas od rozpoczęcia przygotowania roztworu do jego sterylizacji lub sączenia przez filtry bakteryjne powinien być jak najkrótszy. Należy określić maksymalny dopuszczalny limit czasu dla każdego produktu, uwzględniając jego skład oraz zalecaną metodę przechowywania.

80. Obciążenie mikrobiologiczne produktu przed sterylizacją powinno być monitorowane. Należy ustalić dopuszczalną granicę poziomu zanieczyszczeń bezpośrednio przed sterylizacją, związaną ze skutecznością stosowanej metody sterylizacji. Badanie obciążenia mikrobiologicznego powinno być wykonywane dla każdej serii produktu, zarówno dla produktów napełnianych aseptycznie jak i końcowo sterylizowanych. W przypadku gdy parametry dla produktów sterylizowanych końcowo są ustalone na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie mikroorganizmów („overkill”), obciążenie mikrobiologiczne może być monitorowane tylko w odpowiednio wyznaczonych odstępach czasowych. W systemach zwalniania parametrycznego badanie obciążenia mikrobiologicznego powinno być wykonywane dla każdej serii jako badanie międzyoperacyjne. Kiedy ma to zastosowanie powinien być monitorowany poziom endotoksyn. Wszystkie roztwory, a w szczególności płyny infuzyjne o dużej objętości powinny być wyjąławiane przez filtrację, a filtry zlokalizowane, jeśli to możliwe bezpośrednio przed napełnianiem.

81. Komponenty, pojemniki, wyposażenie i wszystkie inne przedmioty potrzebne w pomieszczeniu czystym, gdzie prowadzi się operacje aseptyczne, powinny być sterylizowane i przekazywane do pomieszczenia czystego poprzez przelotowe sterylizatory wmontowane w ścianę. W niektórych warunkach mogą być stosowane inne, równoważne im procedury służące temu samemu celowi, tj. zapewniające brak zanieczyszczeń. Niepalne gazy powinny być filtrowane za pomocą filtrów zatrzymujących drobnoustroje.

82. Skuteczność każdej nowej procedury powinna być walidowana, a walidacja powinna podlegać weryfikacji w ustalonych odstępach czasu w oparciu o dane historyczne, lub gdy wprowadzona jest istotna zmiana w procesie lub urządzeniach.

Sterylizacja

83. Wszystkie procesy sterylizacji powinny być zwalidowane. Szczególną uwagę należy zwrócić na metody sterylizacji nie opisane w aktualnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, a także na sterylizację produktów, nie będących prostymi roztworami wodnymi lub olejowymi. Gdy jest to możliwe, należy stosować sterylizację termiczną. W każdej sytuacji sterylizacja musi przebiegać zgodnie z tym, co zadeklarowano w dokumentacji dopuszczenia do obrotu i zezwolenia na wytwarzanie.

84. Przed zastosowaniem każdej metody sterylizacji należy wykazać jej przydatność dla danego produktu i skuteczność dla wszystkich części sterylizowanego ładunku poprzez przedstawienie parametrów fizycznych, i gdzie ma to zastosowanie biologicznych wskaźników. Walidację procesu powinno się weryfikować z ustalonym programem przynajmniej raz w roku i w przypadku wprowadzanie istotnych zmian. Zapisy powinny być przechowywane.

85. Aby sterylizacja była skuteczna, należy proces zaprojektować tak aby cały przewidziany do sterylizacji materiał poddać działaniom określonym w wymaganiach.

86. Dla wszystkich procesów sterylizacyjnych należy ustalić walidowane konfiguracje ładunku.

87. Stosowanie wskaźników biologicznych należy traktować jako dodatkową metodę śledzenia procesu sterylizacji. Powinny być one przechowywane i stosowane zgodnie z instrukcjami wytwórców, a ich jakość powinna być sprawdzana przez stosowanie kontroli pozytywnych. Jeśli używane są wskaźniki biologiczne, należy stosować specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia wprowadzania zanieczyszczeń mikrobiologicznych pochodzących ze wskaźników.

88. Powinny istnieć czytelne sposoby odróżnienia produktów, które nie były sterylizowane od tych, które były poddane temu procesowi. Każdy koszyk, taca lub inny pojemnik, zawierający produkty lub materiały poddawane sterylizacji, powinien posiadać wyraźną etykietę z nazwą, numerem serii i informacją, czy był już sterylizowany. Mogą być stosowane wskaźniki takie jak taśma autoklawowa, jeżeli ma to zastosowanie, aby wskazać, czy seria (część serii) została poddana sterylizacji. Wskaźniki informują o przeprowadzeniu sterylizacji, ale nie świadczą o sterylności serii.

89. Zapisy dotyczące sterylizacji powinny być dostępne dla każdego cyklu sterylizacyjnego. Powinny być one zatwierdzone jako część procedury zwalniania serii.

Sterylizacja termiczna

90. Każdy cykl sterylizacji termicznej powinien być zapisany w postaci wykresu przebiegu temperatury w czasie, w odpowiedniej skali, albo za pomocą innego urządzenia o odpowiedniej dokładności i precyzji. Usytuowanie czujników temperatury zastosowanych do kontroli lub zapisów powinno być określone podczas walidacji, i tam gdzie ma to zastosowanie, porównane z drugim niezależnym czujnikiem temperatury umieszczonym w tym samym miejscu.

91. Wskaźniki chemiczne lub biologiczne mogą być stosowane, ale nie powinny zastępować pomiarów fizycznych.

92. Mierzenie czasu sterylizacji należy rozpocząć po osiągnięciu wymaganej temperatury przez całość sterylizowanego załadunku. Czas ten musi być ustalony dla każdego typu sterylizowanego załadunku.

93. W czasie chłodzenia, po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacyjnym, należy podjąć środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia kontaktujący się z produktem, powinien być wysterylizowany, chyba że wykazane zostanie, że nieszczelne pojemniki nie będą dopuszczane do użytku.

Sterylicacja parą wodną nasyconą

94. Podczas procesu sterylizacji parą wodną zarówno temperatura jak i ciśnienie powinno być monitorowane. Aparatura do regulacji powinna być niezależna od aparatury monitorującej, a także od urządzeń rejestrujących. Gdy stosowane systemy regulacyjne i monitorujące są zautomatyzowane, muszą być zwalidowane, aby zapewnić, że są spełnione wymagania krytyczne dla skuteczności procesu sterylizacji. Usterki w systemie i błędy w cyklu powinny być przez ten system rejestrowane i obserwowane przez operatora. Odczyty niezależnych mierników temperatury powinny być rutynowo sprawdzane i porównywane z wykresem zarejestrowanym podczas sterylizacji. Jeżeli w dnie komory sterylizacyjnej znajduje się odpływ skroplin, może być konieczne rejestrowanie temperatury w tym miejscu. Należy z odpowiednią częstotliwością sprawdzać szczelność komory sterylizacyjnej, jeżeli część cyklu sterylizacji prowadzona jest w podciśnieniu .

95. Materiały lub produkty przeznaczone do sterylizacji, które nie znajdują się w szczelnych pojemnikach, powinny być opakowane w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary, ale zabezpieczający przed ponownym zanieczyszczeniem po sterylizacji. Wszystkie części sterylizowanego załadunku powinny mieć kontakt z czynnikiem sterylizującym przez wymagany okres czasu w wymaganej temperaturze.

96. Należy zapewnić, aby para stosowana do sterylizacji była odpowiedniej jakości i nie zawierała domieszek, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

Sterylicacja suchym, gorącym powietrzem

97. Urządzenia do sterylizacji termicznej na sucho powinny mieć obieg powietrza wewnątrz komory i utrzymywać nadciśnienie, aby zapobiegać dopływowi do komory sterylizacyjnej niesterylizowanego powietrza z otoczenia. Powietrze dopływające do komory powinno przepływać przez filtry HEPA. Jeżeli proces sterylizacji suchym, gorącym powietrzem ma na celu usunięcie pyrogenów jako część procesów walidacyjnych, wymagane są testy kontrolne z użyciem endotoksyn.

Sterylicacja radiacyjna

98. Sterylicacja radiacyjna jest głównie używana w przypadku materiałów i produktów wrażliwych na wysoką temperaturę. Wiele produktów leczniczych i niektóre materiały opakowaniowe są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego też stosowanie tej metody możliwe jest tylko w przypadku doświadczonego potwierdzenia braku efektów szkodliwych. Naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym nie jest zwykle uznawane za metodę sterylizacji.

99. Podczas sterylizacji powinna być mierzona dawka promieniowania. Do pomiarów tych powinny być używane dozymetry, których wskazania, niezależnie od dawki promieniowania, umożliwiają ilościowy pomiar dawki pochłoniętej przez produkt. Dozymetry powinny być umieszczone w sterylizowanym ładunku w odpowiedniej liczbie i dostatecznie blisko siebie, aby zapewnić, że zawsze jest jeden dozymetr w komorze. Dozymetry plastikowe mogą być używane tylko w ustalonym czasie od momentu kalibracji. Zaabsorbowana dawka powinna być odczytana w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie.
100. Wskaźniki biologiczne mogą być stosowane tylko jako kontrola dodatkowa.
101. Procedury walidacji powinny zapewniać, że badano wpływ zmian gęstości załadunku na skuteczność sterylizacji.
102. Procedury postępowania z materiałami sterylizowanymi powinny zabezpieczać przed pomieszczeniem materiałów napromienionych i nie napromienionych. Każde opakowanie powinno być opatrzone wrażliwym na promieniowanie wskaźnikiem barwnym odróżniającym opakowanie przed i po napromienieniu.
103. Całkowita dawka promieniowania powinna być wprowadzona w ciąg określonego wcześniej przedziału czasowego.

Sterylizacja tlenkiem etylenu

104. Sterylizacja tlenkiem etylenu powinna być stosowana tylko wówczas, gdy inne metody nie są możliwe do zastosowania. Walidacja procesu powinna wykazać, że gaz nie działa szkodliwie na produkt, a warunki i czas odgazowywania pozwalają na usunięcie pozostałości gazu oraz produktów reakcji do ustalonych, dopuszczalnych limitów dla danego materiału lub produktu.
105. Istotny jest bezpośredni kontakt gazu z komórkami drobnoustrojów. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć możliwości, że organizmy będą znajdować się wewnątrz kryształów lub wysuszonego białka. Rodzaj i ilość materiałów opakowaniowych może mieć znaczący wpływ na proces sterylizacji.
106. Przed ekspozycją na gaz materiały powinny być doprowadzone do wilgotności i temperatury wymaganej dla tego procesu. Powinno zbilansować się czas uzyskania wymaganej wilgotności i temperatury wobec potrzeby skrócenia czasu przed sterylizacją.
107. Każdy cykl sterylizacji powinien być kontrolowany odpowiednimi wskaźnikami biologicznymi, rozmieszczonymi w odpowiedniej liczbie w całym ładunku. Uzyskane wyniki powinny stanowić część raportu serii.
108. Dla każdego cyklu sterylizacyjnego należy prowadzić zapisy dotyczące: czasu trwania całego cyklu, ciśnienia, temperatury i wilgotności wewnątrz komory podczas procesu oraz stężenia i całkowitej ilości użytego gazu. Ciśnienie i temperatura powinny być rejestrowane na wykresie podczas całego cyklu. Zapisy te powinny stanowić część raportu serii.
109. Po sterylizacji ładunek komory powinien być przechowywany w sposób kontrolowany, w warunkach zapewniających odpowiednie wentylowanie, pozwalające zmniejszyć pozostałości tlenu etylenu i produkty reakcji do określonego poziomu. Proces ten powinien być zwalidowany.

Filtracja produktów leczniczych, które nie mogą być sterylizowane w opakowaniach końcowych

110. Sama filtracja nie jest uznawana za wystarczającą, jeżeli możliwa jest sterylizacja w końcowym pojemniku. Z metod obecnie dostępnych preferowana jest sterylizacja parą. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w opakowaniu końcowym, roztwory lub ciecze mogą być filtrowane do wysterylizowanych pojemników przez sterylne filtry o wielkości porów 0,22 µm (lub mniejszych) lub o równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów. Takie filtry mogą usuwać większość bakterii i grzybów pleśniowych, ale nie wszystkie wirusy lub mykoplazmy. Należy rozważyć zastosowanie procesów sterylizacji termicznej jako uzupełnienie filtracji.

111. Z uwagi na potencjalne dodatkowe ryzyko, jakie niesie metoda filtracji w porównaniu z innymi metodami sterylizacji, wskazana może być druga filtracja poprzez kolejny wysterylizowany filtr zatrzymujący drobnoustroje, bezpośrednio przed napełnianiem. Końcowa sterylizacja przez filtrację powinna być przeprowadzona tak blisko miejsca napełniania, jak tylko jest to możliwe.

112. Odszczepianie włókien przez filtry powinno być minimalne.

113. Integralność filtra sterylizującego powinna być sprawdzona przed użyciem i potwierdzona natychmiast po każdym zakończeniu procesu filtracji odpowiednią metodą, testem pęcherzykowym, dyfuzyjnym albo ciśnieniowym. Podczas walidacji należy określić czas potrzebny do przesączenia znanej objętości roztworu i różnicę ciśnień na membranie filtracyjnej. Każde znaczące odstępstwa stwierdzone podczas prowadzenia rutynowego procesu wytwarzania powinny zostać zapisane i zbadane. Wyniki kontroli należy rejestrować i dołączyć do raportu serii. Integralność filtrów dla krytycznych gazów i filtrów oddechowych powinna być potwierdzana po użyciu, a integralność innych filtrów powinna być potwierdzana w odpowiednich przedziałach czasowych.

114. Ten sam filtr nie powinien być stosowany dłużej niż przez jeden dzień pracy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.

115. Filtr nie powinien oddziaływać na produkt poprzez usuwanie składników z produktu lub uwalnianie substancji do produktu.

Zakończenie procesu produkcji produktów sterylnych.

116. Częściowo zakorkowane fiołki z produktem poddanym liofilizacji powinny znajdować się w warunkach klasy A do momentu pełnego zakorkowania.

117. Pojemniki powinny być zamykane według odpowiednich, zwalidowanych metod. Pojemniki zamykane drogą zatapiania, szklane lub plastikowe ampułki, powinny być w 100 % poddawane badaniom na szczelność. Szczelność innych pojemników powinna być kontrolowana zgodnie z odpowiednimi procedurami.

118. System zamknięcia aseptycznie napełnianych fiołek nie jest w pełni integralny do momentu, gdy zakorkowana fiołka zamknięta jest aluminiowym kapslem. Dlatego też nakładanie kapsli powinno mieć miejsce najszybciej, jak to jest możliwe po zakorkowaniu.

119. Jako że urządzenia stosowane do kapslowania fiołek są źródłem dużych ilości cząstek mechanicznych powinny być usytuowane na osobnych stanowiskach wyposażonych w skuteczny odciąg powietrza.

120. Kapslowanie fiolek może mieć miejsce jako proces aseptyczny z użyciem wysterylizowanych kapsli lub jako proces czysty przeprowadzany na zewnątrz strefy aseptycznej. W drugim przypadku fiołki powinny być chronione poprzez warunki klasy A do momentu opuszczenia obszaru aseptycznego, później zakorkowane fiołki winny być chronione nawiewem powietrza klasy A do momentu założenia kapsla.

121. Fiołki, w których brakuje korków lub zostały nieprawidłowo zakorkowane, powinny być odrzucone przed kapslowaniem. Gdy stacja kapslowania wymaga interwencji ze strony pracowników, powinna być zastosowana właściwa technologia, by zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z fiołkami w celu zminimalizowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

122. Urządzenia ograniczające dostęp lub izolatory mogą mieć korzystny wpływ na zapewnienie wymaganych warunków i zminimalizowanie bezpośrednich interwencji pracowników w operację kapslowania.

123. W pojemnikach zamykanych próżniowo należy kontrolować utrzymanie próżni po odpowiednim, wcześniej określonym czasie.

124. Pojemniki napełnione produktami do stosowania iniekcyjnego powinny być badane indywidualnie w celu wykrycia zanieczyszczeń lub innych wad. Badania wizualne należy wykonywać w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia, stosując odpowiednie tło. Pracownicy wykonujący te badania muszą być poddawani regularnym badaniom wzroku, także w okularach, jeżeli je noszą. Pracownicy dokonujący kontroli wizualnej powinni mieć zagwarantowane częste przerwy w pracy. Tam, gdzie stosuje się inne metody kontroli, proces powinien być zwalidowany, a działanie stosowanych urządzeń sprawdzane w określonych odstępach czasu. Wyniki powinny być zapisywane.

Kontrola jakości

125. Badanie jałowości produktu końcowego powinno być uważane tylko za ostatnie badanie z serii działań kontrolnych zapewniających sterylność. Test powinien być zwalidowany dla danego produktu.

126. W przypadkach gdy zatwierdzone jest zwalnianie parametryczne, należy zwrócić uwagę na walidację i monitorowane całego procesu wytwarzania.

127. Próby pobierane do badania jałowości powinny być reprezentatywne dla całej serii. W szczególności powinny zawierać próby pobrane z części serii, uważanych za najbardziej zagrożone zanieczyszczeniem:

- 1) w przypadku produktów napełnianych w warunkach aseptycznych, próby powinny zawierać pojemniki napełniane na początku, jak i na końcu serii i po każdej poważnej interwencji;
- 2) w przypadku produktów sterylizowanych termicznie w końcowych pojemnikach, należy pobierać próby z miejsc o potencjalnie najniższej temperaturze.