

VÝROBA STERILNÝCH LIEKOV

REVÍZIA 1

Aktuálna verzia

Poznámky:

Doplnok 1 k Pokynom ES pre správnu výrobnú prax (SVP) poskytuje doplňujúci návod pre uplatnenie princípov a pokynov SVP vo výrobe sterilných liekov. Obsahuje odporúčania týkajúce sa čistoty prostredia čistých priestorov.

Pokyny boli revidované s ohľadom na medzinárodný štandard EN/ISO 14644-1 a v záujme harmonizácie doplnené tak, aby zároveň zohľadnili špecifickú problematiku spojenú s výrobou sterilných liekov.

Zmeny sú v sekcii 3 tohoto doplnku a tiež menšie zmeny sú v sekcii 20. Ostatné časti doplnku zostali nezmenené.

Zásady

Výroba sterilných liekov je podriadená špeciálnym požiadavkám na minimalizáciu rizika mikrobiálnej a časticovej kontaminácie a kontaminácie pyrogénymi látkami. Závisí hlavne od zručnosti, zacvičenia a zodpovedného postoja príslušných pracovníkov. Zabezpečovanie kvality tu hrá mimoriadnu dôležitosť a pri tomto type výroby sa musia dôsledne dodržiavať starostlivo stanovené a validáciou overené pracovné postupy.

Pri zabezpečovaní sterility a ostatných kvalitatívnych parametrov sa nesmieme spoliehať iba na záverečné výrobné postupy (napr. sterilizácia, filtrácia filtrom, ktorý zachytáva mikroorganizmy), alebo na skúšanie hotového výrobku.

Tieto pokyny neuvádzajú podrobnosti metód pre stanovenie mikrobiologickej a časticovej čistoty vzduchu, povrchov atď. V tejto problematike je potrebné riadiť sa inými dokumentami napr. normy EN/ISO.

Všeobecne

1. Výroba sterilných výrobkov sa musí uskutočňovať v čistých priestoroch, ktoré sú prístupné cez priepustky pre zamestnancov a/alebo pre zariadenie a materiály. Čisté priestory sa majú udržiavať v súlade s vhodným štandardom čistoty a má sa do nich privádzať vzduch, ktorý prešiel filtrami s primeranou účinnosťou.

2. Rôzne činnosti, ako príprava vstupných materiálov a plnenie, sa majú uskutočňovať v oddelených priestoroch v rámci čistých priestorov. Výrobné činnosti môžeme rozdeliť do dvoch kategórií: na tie, kde sa výrobok sterilizuje v konečných obaloch, a na tie, ktoré sa uskutočňujú za aseptických podmienok a to v niektorých alebo vo všetkých stupňoch výroby.

3. Čisté priestory na výrobu sterilných výrobkov sa klasifikujú podľa požadovaných charakteristík prostredia. Každý výrobný krok si vyžaduje primeranú úroveň čistoty prostredia pri prevádzke, aby sa minimalizovalo riziko mikrobiálnej kontaminácie alebo časticovej kontaminácie produktu alebo spracúvaných materiálov.

Pre zabezpečenie požadovaných podmienok v stave „pri prevádzke“, majú sa tieto priestory navrhnuť tak, že sa dosiahne určitá definovaná úroveň čistoty vzduchu v stave „v pokoji“. Podmienky stavu „v pokoji“ sú také kedy sú v priestore úplne nainštalované výrobné

zariadenia a tieto zariadenia sú v prevádzke bez prítomnosti spracúvaného výrobku a obalového materiálu, a nie sú tu prítomní žiadni pracovníci. Stav „pri prevádzke“ je stav, keď výrobné zariadenia sú v bežnej prevádzke s predpísaným počtom pracovníkov. Stav „pri prevádzke“ a „v pokoji“ by sa mal definovať pre každú miestnosť alebo výrobné miesto.

Pre výrobu sterilných liekov rozlišujeme 4 triedy.

Trieda A: Pracovný priestor pre vysoko rizikové činnosti, napr. miesto plnenia, zásobník pre zátky, otvorené ampulky a fľaštičky, uskutočnenie aseptického prepojenia. Bežne sú tieto podmienky zabezpečované vzduchotechnickými systémami s laminárnym prúdením vzduchu. Systémy laminárneho prúdenia vzduchu majú poskytovať homogénnu rýchlosť prúdenia vzduchu v rozsahu 0,36 – 0,54 m/s (odporúčaná hodnota) v pracovnom mieste pri využívaní otvorených čistých miestností. Zachovanie laminarity prúdenia sa má preukázať a validovať. Jednosmerné prúdenie vzduchu a nižšia rýchlosť sa pripúšťa v uzatvorených izolátoroch alebo boxoch vybavených vstupnými rukavicami pre manipulácie v ich priestore.

Trieda B: Je to priestor, ktorý obklopuje prostredie triedy A pri aseptických operáciách a plnení.

Trieda C a D: Sú to čisté priestory na uskutočňovanie menej kritických krokov vo výrobe sterilných výrobkov.

Klasifikácia pre jednotlivé triedy podľa počtu častíc

Trieda	V pokoji (b)		Pri prevádzke (b)	
	Maximálne prípustný počet častíc/m ³ s rovnakou veľkosťou alebo väčšou (a)			
	0,5 µm (d)	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	nedefinovaný (f)	nedefinovaný (f)

Poznámky:

- a) Meranie počtu častíc sa robí pomocou počítača častíc pre častice s rovnakou veľkosťou alebo väčšou ako určené limity.

Kontinuálne meranie častíc sa má robiť v triede čistoty A a odporúča sa pre prostredie triedy B.

Pri rutinnom testovaní celkový objem vzorky testovaného vzduchu má byť minimálne 1m^3 pre triedu čistoty A a B, najlepšie však aj pre triedu čistoty C.

- b) Limity uvedené v tabuľke pre počet častíc nameraných v stave „v pokoji“, majú sa dosiahnuť po 15 – 20 minútach trvajúcej regenerácii ovzdušia priestoru "v pokoji" (odporúčaná hodnota), ktoré nasledujú po ukončení pracovnej činnosti. Limity uvedené v tabuľke pre počet častíc v triede A „pri prevádzke“ sa majú udržiavať v zóne bezprostredne obklopujúcej produkt, kedykoľvek je výrobok alebo primárny obal vystavený okolitému prostrediu. Akceptuje sa fakt, že sa zhoda s limitmi nemôže vždy preukázať v mieste plnenia, ak pri plnení dochádza k tvorbe častíc alebo kvapôčok samotného výrobku.
- c) Aby sa dosiahli požiadavky triedy B, C a D, má sa počet výmen vzduchu prispôbiť veľkosti miestnosti, v nej umiestnených zariadení a počtu pracovníkov v miestnosti. Vzduchotechnika má byť vybavená vhodnými koncovými filtrami, takými, ako sú HEPA pre triedy A, B a C.
- d) Limity pre maximálny počet prachových častíc v stave „v pokoji“ a „pri prevádzke“ odpovedajú približne triedam čistoty podľa noriem EN/ISO 14644-1 pre častice s veľkosťou $0,5\ \mu\text{m}$.
- e) V týchto priestoroch by sa nemali vyskytovať častice s veľkosťou $5\ \mu\text{m}$ alebo väčšou. Pretože je ťažké štatisticky signifikantne preukázať neprítomnosť častíc rovných alebo väčších ako $5\ \mu\text{m}$, je limit stanovený na 1 časticu/ m^3 . V priebehu kvalifikácie čistých priestorov musí sa preukázať, že počet častíc je v definovanom rozpätí.
- f) Požiadavky a limity na priestory závisia od charakteru uskutočňovaných činností. Ostatné ukazovatele, ako je teplota a relatívna vlhkosť, závisia od produktu a typu uskutočnených operácií. Tieto parametre nesmú negatívne ovplyvňovať definované štandardy čistoty.

Príklady činností uskutočňovaných v rôznych triedach čistoty sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách (pozri aj body 11 a 12).

Trieda	Príklady činností pre výrobky sterilizované v konečných obaloch (pozri bod 11)
A	plnenie výrobkov s vysokým rizikom kontaminácie
C	príprava roztokov s vysokým rizikom kontaminácie, plnenie výrobkov
D	príprava roztokov a komponentov pre nasledujúce plnenie

Trieda	Príklady činností pre aseptické operácie (pozri bod 12)
A	aseptická príprava a plnenie
C	príprava roztokov následne filtrovaných
D	manipulácia s komponentmi po umytí

4. Aby sa zabezpečila kontrola čistoty častíc v priestoroch jednotlivých tried, treba robiť monitorovanie počas prevádzky.

5. Pri aseptických postupoch sa má monitorovať častejšie s využitím takých metód, ako sú spádove platne (settle plates), vzorkovanie objemov vzduchu a odber vzoriek z povrchov pomocou sterov (swabs) a otláčkov (contact plates). Postupy vzorkovania v prevádzke nemajú ohroziť ochranu produktu pred kontamináciou. Výsledky monitoringu prostredia sa majú hodnotiť pri posudzovaní dokumentácie na prepúšťanie šarže hotového výrobku.

Povrchy a pracovníci sa majú monitorovať po ukončení kritických operácií.

Ďalšie mikrobiologické monitorovanie sa vyžaduje i pre nevýrobné činnosti, napr. po validácii systémov, čistení a sanitácii.

Odporúčané limity na mikrobiologickú kontamináciu čistých priestorov „pri prevádzke“

Trieda	Odporúčané limity na mikrobiologickú kontamináciu (a)			
	vzorka vzduchu CFU/m ³	spádové platne (priemer 90 mm) CFU/4 hod (b)	kontaktné platne (priemer 55 mm) CFU/platňa	Rukavice odtlačok 5 prstov CFU/rukavicu
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Poznámky:

- a) V tabuľke sa uvádzajú priemerné hodnoty.
- b) Jednotlivé spádové platne môžu byť exponované menej ako 4 hodiny.

6. Pre výsledky monitorovania častíc a mikroorganizmov sa majú stanoviť vhodné varovné a akčné limity. Pre prípadné prekročenie týchto limitov majú sa v operačných postupoch navrhnúť nápravné opatrenia.

Technológia izolátorov

7. Využitie izolátorovej technológie minimalizuje ľudské zásahy do výrobných postupov a môže znamenať výrazné zníženie rizika mikrobiologickej kontaminácie z prostredia pri asepticky vyrábaných liekoch. Existuje mnoho spôsobov riešenia izolátorov a vstupov do nich. Samotný izolátor a okolité prostredie sa majú navrhnúť tak, aby sa dosiahla požadovaná kvalita vzduchu pre dané triedy čistoty. Izolátory sú konštruované z rôznych materiálov viac alebo menej odolných voči poškodeniu alebo netesnostiam. Zariadenia pre prenosy môžu variovať od jednoduchých dverí až k dvojitém dverám s úplne tesným systémom, vrátane vstavaného systému sterilizácie.

Jedným z najväčších rizík kontaminácie je transport materiálov dnu a von z izolátora. Platí, že priestor vnútri izolátora je lokalizovaná zóna pre vysoko rizikové manipulácie hoci sa uznáva, že v pracovnej zóne týchto zariadení nemusí byť laminárne prúdenie vzduchu.

Zaradenie priestoru, kde sa izolátor nachádza, do príslušnej triedy čistoty, závisí od konštrukcie izolátora a jeho použitia. Tento priestor sa má monitorovať a pre aseptické postupy má spĺňať požiadavky minimálne triedy D.

8. Príslušná validácia má preechádzať používaniu izolátorov. Súčasťou validácie majú byť všetky kritické faktory izolátorovej technológie, akými je napr. kvalita ovzdušia vo vnútri a vonku (v okolí) izolátora, sanitácia, vstup materiálov do izolátora, integrita izolátora.

9. Monitorovanie sa má robiť pravidelne a jeho súčasťou má byť viacnásobná kontrola tesnosti izolátora i systému rukávcovcov a rukavíc.

„Bottle pack“ technológia (Blow/Fill/Seal)

10. Táto technológia využíva automatické výrobné zariadenia, v ktorých v jednej kontinuálnej operácii dochádza k vytvoreniu primárneho obalu z termoplastického granulátu, jeho naplneniu a uzatvoreniu. Tieto výrobné zariadenia pre aseptické výrobné operácie sú vybavené účinnou vzduchovou sprchou so vzduchom triedy čistoty A. Majú sa umiestniť aspoň v prostredí triedy čistoty C, pod podmienkou, že obsluha zariadenia používa odev určený pre triedu A/B. Prostredie má spĺňať limity pre počet častíc v stave „v pokoji“ a limit pre počet mikroorganizmov v stave „pri prevádzke“. Výrobné zariadenie na výrobu prípravkov, ktoré sú sterilizované v konečných obaloch, majú sa umiestniť aspoň v prostredí triedy čistoty D.

Vzhľadom k špecifikám pri používaní tejto technológie, by sa osobitná pozornosť mala venovať aspoň nasledujúcemu: konštrukcia zariadenia a jeho kvalifikácia, validácia a reprodukovateľnosť postupov čistenia na mieste (CIP) a sterilizácia na mieste (SIP), čistota prostredia, ktoré obklopuje výrobné zariadenie, školenie obsluhy zariadenia a jeho oblečenie, ako aj zásahom do kritickej zóny zariadenia, vrátane aseptických postupov spojených s montážou pred začiatkom plnenia.

Výrobky sterilizované v konečných obaloch

11. Príprava komponentov a väčšiny roztokov sa má uskutočňovať aspoň v prostredí triedy D, aby sa znížilo riziko mikrobiálnej kontaminácie a kontaminácie častíc, vhodnom pre nasledujúcu filtráciu a sterilizáciu. Pri výrobkoch, kde je vysoké riziko mikrobiálnej kontaminácie (napr. liek aktívne podporuje rast mikroorganizmov, alebo sa musí uchovávať dlho pred sterilizáciou, prípadne liek sa nepripravuje v uzatvorenom výrobnom zariadení), má sa príprava uskutočňovať v prostredí triedy C.

Rozplňovanie liekov sterilizovaných v konečných obaloch sa má uskutočňovať aspoň v prostredí triedy C.

Pri prípravkoch, kde je vysoké riziko kontaminácie z prostredia, napr. plnenie je veľmi pomalé, alebo primárne obaly majú široké hrdlo, prípadne dochádza k pôsobeniu okolitého prostredia na liek pri plnení dlhšie ako niekoľko sekúnd, má sa plnenie robiť v prostredí triedy A s pozadím aspoň triedy C. Príprava a rozplňovanie masť, krémov, suspenzií a emulzií sa má spravidla robiť v prostredí triedy C, ak nasleduje sterilizácia v konečných obaloch.

Aseptická príprava

12. S komponentmi zariadení po ich umytí sa má manipulovať aspoň v prostredí triedy D. So vstupnými sterilnými surovinami a materiálmi, ak sa nebudú následne sterilizovať alebo filtrovať filtrom zachycujúcim mikroorganizmy, má sa zaobchádzať v prostredí triedy A s pozadím, ktoré zodpovedá triede B.

Príprava roztokov, ktoré sa majú neskôr sterilizovať filtráciou, sa má robiť v prostredí triedy C; ak sa nebudú filtrovať, má sa príprava materiálov a produktov uskutočňovať v prostredí triedy A s pozadím triedy B.

Manipulácia s asepticky pripravovanými výrobkami a ich rozplňovanie sa má robiť v prostredí triedy A s pozadím triedy B.

Transport čiastočne uzatvorených primárnych obalov s výrobkom, ktoré sa používajú pri lyofilizácii pred ich úplným zázátokovaním, má sa robiť v prostredí triedy A s pozadím triedy B alebo v uzatvorených transportných obaloch v prostredí triedy B.

Príprava a rozplňovanie sterilných masť, krémov, suspenzií a emulzií sa má robiť v prostredí triedy A s pozadím triedy B, ak je výrobok v priebehu výroby vystavený vplyvom vonkajšieho prostredia a neskôr sa už v procese nefiltruje.

Pracovníci

13. V čistých priestoroch sa má nachádzať čo najmenší počet pracovníkov, čo je osobitne dôležité pri aseptických postupoch. Inšpekcia a kontroly sa majú podľa možnosti robiť z miesta mimo čistého priestoru.

14. Všetci pracovníci (vrátane tých, ktorí majú za úlohu upratovanie a údržbu) pracujúci v čistých priestoroch majú sa pravidelne školiť v oblastiach, ktoré súvisia so správnymi postupmi pri výrobe sterilných prípravkov, vrátane hygienického hľadiska a základných znalostí z mikrobiológie. Ak je nevyhnutné, aby do čistého priestoru vstúpili externí pracovníci, ktorí neabsolvovali takýto tréning (stavebné firmy, alebo pracovníci externej údržby na zmluvu), má sa zvláštna pozornosť venovať ich inštruktáži a kontrole ich pohybu.

15. Do čistých priestorov na výrobu sterilných výrobkov nemajú vôbec vstupovať pracovníci, ktorých činnosť je spojená so spracúvaním živočíšneho tkaniva alebo so zaobchádzaním s kultúrami mikroorganizmov (ak nejde o mikroorganizmy používané v danej výrobnjej operácii), ak sa nepodrobia prísny a jednoznačne definovaným postupom pre vstup.

16. Vysoký štandard osobnej hygieny a čistoty je nevyhnutný. Pracovníci, ktorí sa zúčastňujú na výrobe sterilných prípravkov, majú byť poučení, že musia ohlásiť každú okolnosť, ktorá môže spôsobiť výskyt abnormálneho množstva a druhov kontaminantov. Z týchto dôvodov sú potrebné pravidelné zdravotné prehliadky. O tom, ako treba postupovať v prípade pracovníkov, ktorí by mohli byť zdrojom nežiaducej mikrobiologickej kontaminácie, musí rozhodnúť kompetentná osoba, ktorá bola takýmto rozhodovaním poverená.

17. Prezliekanie a umývanie sa má robiť v súlade s písomnými postupmi navrhnutými na minimalizáciu kontaminácie oblečenia pre čisté priestory a na minimalizáciu zanesenia kontaminácie do čistých priestorov.

18. Pracovníci v čistých priestoroch nemajú nosiť náramkové hodinky, šperky a nemajú byť namaľovaní.

19. Oblečenie a jeho kvalita sa musí prispôbiť povahe pracovnej činnosti a triede čistoty. Odev sa má nosiť tak, aby bol výrobok chránený pred kontamináciou.

Popis oblečenia pre jednotlivé triedy čistoty:

Trieda D: Vlasy, a kde je to potrebné i fúzy, majú byť zakryté. Má sa používať bežný ochranný odev a vhodná obuv alebo návleky. Majú sa prijať vhodné opatrenia na vylúčenie zanesenia kontaminácie zvonku do čistých priestorov.

Trieda C: Vlasy, a kde je to potrebné i fúzy, majú byť zakryté. Oblečenie pozostáva z kabátika a nohavíc, alebo z kombinézy, kabátik alebo kombinéza sú vybavené vysokým golierom a rukávmi stiahnutými na zápästiach, a na nohách majú byť vhodné topánky alebo návleky. Oblečenie nemá uvoľňovať prakticky žiadne vlákna alebo častice.

Trieda A/B: Pokrývka hlavy (kukla) má dokonale zakrývať vlasy, a kde je to potrebné aj fúzy, a má byť zasunutá pod golier kombinézy. Na tvári má byť nasadená maska, ktorá zabraňuje uvoľňovaniu kvapôčok. Na rukách majú mať pracovníci vysterylizované, nepráškové gumové alebo plastové rukavice, a na nohách vysterylizovanú alebo vydezinfikovanú obuv alebo návleky. Spodné konce nohavíc sa majú zasunúť do obuvi alebo návlekov a rukávy kombinézy majú byť zasunuté do rukavíc. Ochranný oblek nemá prakticky uvoľňovať žiadne vlákna a častice a má zachytávať častice odlúčené z povrchu tela.

20. Vonkajšie oblečenie sa nemá prinášať do šatní, ktoré vedú do priestorov triedy B a C. Pre každého pracovníka v priestoroch triedy A/B sa má zabezpečiť čistý sterilný ochranný odev (sterilizovaný alebo príslušným spôsobom sanitovaný) pre každý jednotlivý pracovný vstup na dané pracovisko. Rukavice sa majú pravidelne dezinfikovať počas pracovnej činnosti. Rúška na tvár a rukavice sa majú meniť aspoň po každom prerušení pracovného cyklu.

21. Čistenie a následné zaobchádzanie s odevom pre čisté priestory sa má robiť tak, aby sa na nich nezachytili ďalšie kontaminanty, ktoré by sa neskôr mohli uvoľňovať. Tieto činnosti sa majú uskutočňovať podľa písomných postupov. Pre tento druh odevov sa požadujú oddelené primerane vybavené pracovne. Nevhodné zaobchádzanie s odevom môže poškodiť vlákna tkaniny a zvýšiť riziko odlučovania častíc.

Výrobné priestory

22. V čistých priestoroch majú byť všetky exponované povrchy hladké, nepriepustné a neporušené, aby sa minimalizovalo uvoľňovanie alebo hromadenie častíc alebo mikroorganizmov a aby sa umožnilo opakované používanie čistiacich a dezinfekčných prostriedkov.

23. Aby sa znížilo usadzovanie prachu a uľahčilo čistenie, má byť v čistých priestoroch minimum výčnelkov/výklenkov, vyčnievajúcich líšt, políc, skriň a zariadení. Dvere majú byť navrhnuté tak, aby sa vylúčili miesta, ktoré sa nedajú vyčistiť. Preto nie sú vhodné posuvné dvere.

24. Falošné stropy sa majú utesniť, aby sa zabránilo kontaminácii z priestoru nad nimi.

25. Potrubia, vedenie a iné pomocné vybavenie sa má inštalovať tak, aby nevytvárali výklenky, neutesnené otvory a povrchy, ktoré sa dajú ťažko čistiť.

26. V priestoroch triedy A/B sú zakázané kanály a výlevky pre odpad. V priestoroch iných tried majú sa medzi zariadením alebo výlevkou a odpadom umiestniť vzduchové zábrany. Podlahové odpady v čistých priestoroch nižšej triedy majú mať sifóny alebo vodný uzáver na zabránenie spätného toku.

27. Šatne majú byť navrhnuté ako priepusty a majú sa používať na fyzické oddelenie rôznych stupňov prezliekania a na minimalizáciu mikrobiálnej a časticovej kontaminácie ochranného odevu. Priestor priepustov sa má účinne vymývať filtrovaným vzduchom. Posledný stupeň priepustu v stave „v pokoji“ má mať rovnakú triedu čistoty ako priestor, do ktorého vyúsťuje. Použitie oddelených prezliekárni pre vstup a výstup do čistých priestorov je niekedy potrebný (pri spracúvaní vysoko účinných látok). Zariadenie na umývanie rúk sa má používať len v prvom stupni priepustu.

28. Oboje dvere do priepustu nemajú byť súčasne otvorené. Má sa používať systém vzájomného blokovania dverí, alebo sa má aktivovať varovné svetelné alebo zvukové zariadenie, ktoré má zabrániť súčasnému otvoreniu viacerých dverí.

29. Privádzaný filtrovaný vzduch má vytvárať pretlak a prúd vzduchu oproti okolitému prostrediu nižšej triedy pri všetkých podmienkach prevádzky. Priestor sa má týmto filtrovaným vzduchom účinne čistiť. Priľahlý priestor iných tried má mať vzájomný tlakový rozdiel 10-15 Pa (odporúčaná hodnota). Zvláštnu pozornosť treba venovať ochrane miesta najväčšieho ohrozenia, t.j. kde je pôsobeniu okolia vystavený nechránený produkt, resp. čisté komponenty, ktoré prichádzajú s produktom do priameho kontaktu. Rôzne odporúčania, ktoré sa týkajú privádzaného vzduchu a tlakových rozdielov, môžu byť modifikované tam, kde sú nevyhnutne prítomné také materiály, ako patogény, vysoko toxické, rádioaktívne, živé vírusové alebo bakteriálne materiály alebo produkty. Pre niektoré činnosti môže byť nevyhnutná dekontaminácia výrobných priestorov, zariadenia, úprava vzduchu, ktorý sa odsáva z čistých priestorov.

30. Má sa preukázať, že profily prúdenia vzduchu nepredstavujú riziko kontaminácie, t.j. má sa zabezpečiť, aby prúdenie vzduchu neroznášalo častice z pracovníkov, pracovných postupov alebo zariadení do zóny s najväčším rizikom pre výrobok.

31. Varovný systém má indikovať zlyhanie prívodu vzduchu. Indikátory tlakových rozdielov sa majú umiestniť do tých priestorov, kde sú tieto rozdiely dôležité. Tieto tlakové rozdiely sa majú pravidelne zaznamenávať, alebo inak dokumentovať.

Zariadenia

32. Pásový prepravník nemá prechádzať prepážkou medzi triedami A alebo B a priestorom nižšej triedy čistoty, ak nie je dopravníkový pás priebežne sterilizovaný (napr. v sterilizačnom tuneli).

33. Zariadenie, vybavenie a servisná obsluha majú sa navrhnuť a inštalovať tak, aby sa obsluha, údržba a opravy mohli robiť mimo čistého priestoru. Ak sa vyžaduje sterilizácia, má sa robiť, ak je to možné, po kompletnej montáži zariadenia.

34. Ak sa údržba zariadenia uskutočnila v čistom priestore, má sa priestor primerane vyčistiť, dezinfikovať a/alebo sterilizovať pred zahájením výrobných činností, ak sa požiadavky na čistotu a aseptické podmienky počas údržby nezabezpečili.

35. Zariadenie na úpravu vody a jej distribúciu sa majú navrhovať, konštruovať a udržiavať tak, aby zabezpečovali spoľahlivý zdroj vody primeranej kvality. Nemá sa prekračovať ich kapacita. Voda pre injekcie sa má vyrábať, skladovať a distribuovať za podmienok, ktoré zabránia rastu mikroorganizmov, napr. pri konštantnej cirkulácii a teplote nad 70°C.

36. Akékoľvek zariadenie, ako napr. sterilizátory, vzduchotechnické systémy, filtre pre plyny, zariadenie na úpravu, prípravu, skladovanie a distribúciu vody, majú byť podrobené validácii a plánovanej údržbe, ich používanie po predchádzajúcej úprave a údržbe sa má schvaľovať.

Sanitácia

37. Sanitácia čistých priestorov je dôležitá. Čisté priestory sa majú dôkladne čistiť podľa písomných predpisov. Ak sa používajú dezinfekčné prostriedky, má sa používať viac druhov. Monitorovanie sa má robiť pravidelne, aby sa odhalil rozvoj rezistentných kmeňov.

38. Dezinfekčné prípravky a detergenty sa majú kontrolovať na mikrobiálnu kontamináciu. Ich roztoky sa majú uchovávať len vo vopred dobre vyčistených zásobných nádobách, a ak sa tieto roztoky nesterilizujú, majú sa skladovať len počas definovaného obdobia. Dezinfekčné prípravky a detergenty používané v priestoroch triedy A a B, majú byť pred použitím sterilné.

39. Vydymovanie čistých priestorov môže účinne pomáhať zamedzeniu mikrobiálnej kontaminácie na neprístupných miestach.

Výrobné postupy

40. Opatrenia na minimalizáciu kontaminácie sa majú robiť v priebehu všetkých etáp procesu, vrátane postupov, ktoré predchádzajú sterilizácii.

41. Výrobky mikrobiálneho pôvodu sa nemajú spracúvať alebo rozplňovať v priestoroch určených na výrobu iných liekov, avšak vakcíny z mŕtvych organizmov alebo bakteriálne extrakty sa môžu rozplňovať po inaktivácii rovnakých priestoroch, kde sa spracúvajú iné sterilné výrobky.

42. Validácia aseptických postupov má zahŕňať simuláciu výrobného procesu s použitím živnej pôdy (media fill). Pri výbere živnej pôdy má byť zohľadnená liekova forma a tiež na selektivita, čírosť a koncentrácia živnej pôdy a tiež jej vhodnosť na sterilizáciu.

Simulácia výrobného procesu má napodobovať v najvyššej možnej miere štandardný aseptický výrobný postup a zahŕňať všetky následné kritické výrobné kroky. Taktiež by mala brať do úvahy známe situácie a zásahy do procesu, ktoré sa vyskytujú počas výroby rovnako ako situácie najhoršieho prípadu (worst case situations).

Simulácia výrobného procesu sa má robiť ako úvodná validácia, v rozsahu troch po sebe nasledujúcich simulácií výrobného procesu na smenu s vyhovujúcim výsledkom. Simulácia procesu sa má opakovať v definovaných intervaloch a po každej významnej zmene vzduchotechnických systémov, zariadení, postupov a podľa počtu pracovných smien. Obvykle sa simulácia výrobného procesu uskutočňuje dvakrát ročne pre každú smenu a postup.

Počet použitých obalov pre plnenie média má byť dostatočný, aby umožnil príslušné vyhodnotenie. Pre malé šarže sa počet médiom naplnených obalových jednotiek má aspoň rovnať veľkosti výrobnej šarže. Cieľom by mal byť nulový rast mikroorganizmov, ale prijateľnou mierou kontaminácie je menšia miera ako 0,1% na 95% hladine významnosti. Výrobca má stanoviť varovné a akčné limity. Každá kontaminácia sa musí prešetriť.

43. Treba dbať o to, aby validácie neohrozili vlastný proces výroby.

44. Zdroje vody, zariadenia na úpravu vody a upravovaná voda sa majú pravidelne monitorovať na obsah chemických nečistôt, na mikrobiologickú kontamináciu, a ak je to vhodné, aj na prítomnosť endotoxínov. Majú sa uchovávať záznamy o výsledkoch uskutočňovaného sledovania a o opatreniach, ktoré sa v tejto súvislosti uskutočnili.

45. Činnosti v čistých priestoroch, a najmä počas aseptického spracovania, sa majú minimalizovať, pohyb pracovníkov sa má kontrolovať a má sa riadiť tak, aby sa zabránilo nadmernému odlučovaniu častíc a mikroorganizmov, čo je spôsobené nadmernou činnosťou. Okolité teplota a vlhkosť nemajú byť veľmi vysoké, vzhľadom na charakter nosených ochranných odevov.
46. Mikrobiologická kontaminácia vstupných materiálov má byť minimálna. Špecifikácie majú zahŕňať požiadavky na ich mikrobiologickú čistotu, ak sa táto potreba preukázala monitorovaním.
47. V čistých priestoroch sa má nachádzať čo najmenej obalov a iných materiálov, z ktorých sa ľahko uvoľňujú vlákna.
48. Tam, kde je to vhodné, sa majú prijať opatrenia na minimalizáciu časticovej kontaminácie hotového výrobku.
49. S pomôckami (súčasťami zariadení) pre operácie výroby, obalmi, do ktorých sa má rozplňovať a so zariadením sa má po záverečných čistiacich postupoch zachádzať tak, aby neboli znovu kontaminované.
50. Intervaly medzi umytím, sušením a sterilizáciou pomôcok, obalov a zariadení, rovnako ako medzi ich sterilizáciou a použitím majú byť čo najkratšie, a majú sa pre ne stanoviť vhodné časové limity v závislosti od podmienok skladovania.
51. Doba medzi začiatkom prípravy roztokov a ich sterilizáciou alebo filtráciou cez filter zachycujúci mikroorganizmy, má byť čo najkratšia. Pre každý výrobok sa má stanoviť maximálny interval, ktorý zohľadňuje jeho zloženie, a predpísané podmienky skladovania.
52. Mikrobiálna kontaminácia roztokov (bioburden) pred sterilizáciou sa má monitorovať. Majú sa stanoviť limity pre kontamináciu pred sterilizáciou, ktoré sa vzťahujú na účinnosť použitého postupu sterilizácie. Kde je to vhodné, má sa sledovať možná prítomnosť

pyrogénov. Všetky roztoky, najmä veľkoobjemové infúzne roztoky, sa majú filtrovať filtrom, ktorý zachytáva mikroorganizmy, a je podľa možnosti zaradený tesne pred plnením.

53. Pomôcky, obalové materiály, zariadenie a iné predmety, ktoré majú byť v čistých priestoroch, kde sa uskutočňuje aseptická práca, sa majú vysterilizovať a premiestniť do čistého priestoru cez dvojdvierove sterilizátory umiestnenými v stene a utesnenými alebo majú byť premiestnené takým spôsobom, ktorý splní rovnaký cieľ, t.j. zabránenie vneseniu kontaminácie. Nehorľavé plyny sa majú filtrovať cez filtre, ktoré zachytávajú mikroorganizmy.

54. Účinnosť akéhokoľvek nového postupu sa má validovať, a validácia sa má overovať v plánovaných intervaloch, ktoré vychádzajú z histórie priebehu procesu, alebo vtedy, keď sa uskutočnili významné zmeny v postupe alebo v zariadení.

Sterilizácia

55. Každý sterilizačný proces sa má validovať. Zvláštnu pozornosť treba venovať prípadom, kde zvolený postup sterilizácie nezodpovedá platnému Európskemu liekopisu, alebo ak sa sterilizuje výrobok, ktorý nie je jednoduchým vodným alebo olejovým roztokom. Tepelná sterilizácia sa používa všade tam, kde je možná a uskutočniteľná. Používaný sterilizačný postup musí byť v každom prípade v súlade s tým, čo sa uvádza v registračnej dokumentácii pre jednotlivé prípravky.

56. Predtým, ako sa určitý sterilizačný postup zavedie do praktického používania, jeho vhodnosť pre liek a jeho schopnosť dosiahnuť definované sterilizačné podmienky vo všetkých častiach každého typu sterilizovanej náplne, má sa preukázať pomocou fyzikálnych meraní a prípadne pomocou biologických indikátorov. Sterilizačný postup sa má preverovať v pravidelných časových intervaloch, minimálne jedenkrát ročne, a pri všetkých významných zmenách zariadenia. O výsledkoch treba uchovávať záznamy.

57. Všetok sterilizovaný materiál sa má rovnomerne podrobiť požadovaným podmienkam sterilizačného pôsobenia, aby sterilizácia bola účinná a sterilizačný cyklus sa má navrhnuť tak, aby sa splnil tento cieľ.

58. Pre všetky sterilizačné postupy sa majú stanoviť definované sterilizačné náplne (loading patterns), ktoré sa následne validujú.

59. Biologické indikátory sa majú považovať iba za doplnkový spôsob overovania priebehu sterilizácie. Majú sa skladovať a používať v súlade s inštrukciami výrobcov a ich kvalita sa má overovať pozitívnymi kontrolami. Ak sa používajú, musia sa dodržiavať prísne opatrenia, aby sa zabránilo prenosu mikrobiálnej kontaminácie z indikátorov do okolia.

60. Má existovať zreteľný spôsob, ako rozpoznať vysterilizované produkty od produktov, ktoré neboli ešte vysterilizované. Každý kôš, podnos alebo iná pomôcka na prenášanie alebo prevoz produktov, prípadne ich zložiek, sa má viditeľne označiť názvom produktu, číslom šarže a údajom, či už bol, alebo nebol materiál sterilizovaný. Indikátory, ako indikátorové prúžky do autoklávov, môžu sa použiť tam, kde je to vhodné na indikovanie, či šarže alebo subšarže prešli sterilizačným cyklom. Tieto prúžky však neposkytujú spoľahlivý dôkaz o tom, či je dávka naozaj sterilná.

61. Pre každý sterilizačný cyklus majú byť k dispozícii záznamy o sterilizácii. Tieto záznamy sa majú schvaľovať v rámci procesu prepúšťania šarže.

Sterilizácia teplom

62. Priebeh závislosti teploty od času sa má pri každom sterilizačnom cykle zaznamenať zapisovačom na registračnom papieri v dostatočne prehľadnom meradle alebo iným vhodným zariadením s dostatočnou presnosťou a správnosťou. Umiestnenie teplotných snímačov, ktoré sa používajú na kontrolu alebo zaznamenávanie priebehu sterilizačného cyklu, sa má určiť v rámci validácie, a tam, kde je to možné, skontrolovať voči druhému nezávislému snímaču teploty, umiestnenému na rovnakom mieste.

63. Chemické a biologické indikátory sa môžu taktiež používať, ale nemajú nahradiť fyzikálne meranie.

64. Musí byť daný dostatočne dlhý čas, potrebný na to, aby sa dosiahla požadovaná teplota v celej náplni predtým, ako sa začne merať vlastná doba sterilizácie. Toto obdobie sa musí stanoviť pre každý druh náplne, so sterilizáciou ktorej sa počíta.

65. Po skončení vysokoteplotnej fázy sterilizačného cyklu treba zabezpečiť, aby sa vysterilizovaná náplň počas chladenia neskontaminovala. Každá kvapalina alebo plyn, ktoré sa použijú na chladenie, sa majú sterilizovať, ak sa nemôže preukázať, že žiadny netesný obal nebude prepustený na použitie.

Vlhké teplo

66. Pri kontrole procesu treba sledovať jednak teplotu a jednak tlak. Riadiaca jednotka má za normálnych okolností pracovať nezávisle od zariadenia, ktoré sleduje a zaznamenáva priebeh fyzikálnych veličín počas sterilizačného cyklu. Tam, kde sa používa automatický riadiaci systém pre monitorovanie a riadenie procesu, je potrebné vykonať príslušnú validáciu, aby sa zabezpečilo, že sa dosahujú kritické procesné parametre. Chyby systému a cyklu sa majú zaznamenávať systémom a sledovať operátorom autoklávu. Hodnoty zaznamenávané nezávislým teplotným snímačom počas sterilizačného cyklu, majú sa pravidelne počas sterilizačného cyklu porovnávať s hodnotou vykazovanou na registračnom zapisovači. Pri sterilizátoroch, ktoré sú vybavené odpadom kondenzátu na dne komory, môže sa vyskytnúť nevyhnutnosť zaznamenávať počas sterilizačného cyklu teplotu i na tomto mieste. Ak je súčasťou cyklu aj evakuácia komory, má sa uskutočňovať viacnásobné overovanie tesnosti komory.

67. Predmety určené na sterilizáciu (iné ako konečné výrobky vo vzduchotesných obaloch) majú sa zabaliť do materiálov, ktoré umožňujú odstrániť vzduch a priestup pary, ale zabraňujú následnej kontaminácii po sterilizácii. Všetky časti náplne majú byť v kontakte so sterilizačným médiom pri požadovanej teplote počas potrebnej doby.

68. Treba zabezpečiť, aby para, ktorá sa používa na sterilizáciu, mala potrebnú kvalitu a neobsahovala žiadne prímеси v množstve, čo by mohlo spôsobiť kontamináciu výrobku alebo zariadenia.

Suché teplo

69. Používaný sterilizačný cyklus má využívať nútenú cirkuláciu vzduchu vo vnútri komory pri udržiavaní pretlaku, zabráňujúcemu prenikaniu nesterilného vzduchu. Vzduch privádzaný do komory má prechádzať HEPA filtrom. Ak je sterilizačný postup určený aj na odstránenie pyrogénov, majú byť súčasťou validačných skúšok záťažové testy s použitím endotoxínov.

Sterilizácia žiarením

70. Sterilizácia žiarením sa používa hlavne na sterilizáciu materiálov a výrobkov vysoko citlivých na teplo. Veľa liekov a niektoré obalové materiály sú citlivé na žiarenie, takže táto metóda je prípustná len vtedy, ak sa experimentálne potvrdila neprítomnosť nežiaducich účinkov na výrobok. Ultrafialové žiarenie sa spravidla nepovažuje za prijateľnú sterilizačnú metódu.

71. Počas sterilizačného procesu má sa merať absorbovaná radiačná dávka. Na tento účel sa majú používať dozimetre, ktoré nezávisia od intenzity žiarenia a poskytujú kvantitatívnu mieru skutočnej celkovej dávky obdržanej samotným produktom. Dozimetre sa majú vložiť do náplne v dostatočnom počte a vzdialenosti, aby sa zabezpečilo, že dozimeter je ožarovaný. Dozimetrami namerané absorbované dávky sa majú odpočítať počas krátkeho času po expozícii žiarením.

72. Biologické indikátory sa majú používať iba ako doplnková skúška.

73. Postupy validácie majú zabezpečiť, že sa posúdil vplyv odchýlok hustoty sterilizačného balenia.

74. Spôsob zaobchádzania s materiálmi má predchádzať zámenám medzi ožiareným a ešte neožiareným materiálom. Každé sterilizačné balenie má byť vybavené indikátorom citlivým na ožiarenie, ktorý umožní odlíšiť od seba sterilizačné balenie, ktoré bolo, a ktoré nebolo vystavené ožiareniu.

75. Celková dávka sa má aplikovať počas časového intervalu, ktorý je vopred stanovený.

Sterilizácia ethylenoxidom

76. Tento postup sa má používať iba vtedy, keď sú ostatné metódy nepoužiteľné. Pri validačných skúškach sa má preukázať, že nedochádza k žiadnemu škodlivému účinku na výrobok a že zvolené podmienky a čas na odvetrávanie sú také, že obmedzia zbytkové množstvo plynu a reakčných produktov na definovanú limitnú koncentráciu pre daný typ produktu alebo materiálu.

77. Priamy kontakt medzi plynom a bunkami mikroorganizmov je nevyhnutný. Majú sa urobiť také opatrenia, ktoré by zabránili uzatváraniu organizmov v kryštáloch alebo vysušených proteínoch. Povaha a množstvo obalových materiálov môžu významne ovplyvniť proces.

78. Pred vystavením pôsobeniu plynu má sa materiál uviesť do rovnovážneho stavu s vlhkosťou a teplotou, pri ktorej sa má sterilizácia uskutočniť. Časové požiadavky na určenie rovnováhy sa majú posúdiť vzhľadom na požiadavky na minimalizáciu doby pred sterilizáciou.

79. Každý sterilizačný cyklus sa má monitorovať vhodnými biologickými indikátormi. Použije sa vhodný počet bioindikátorov rovnomerne rozmiestnených v celej náplni. Takto získané informácie majú byť súčasťou záznamu o výrobe šarže.

80. Pre každý sterilizačný cyklus majú sa robiť záznamy o trvaní cyklu, tlaku, teplote a vlhkosti v komore počas sterilizácie, ako aj o koncentrácii plynu a celkovom množstve použitého plynu. Tlak a teplota sa majú zaznamenávať počas celého cyklu zapisovačom na registračnom papieri. Záznamy majú byť súčasťou záznamu o výrobe šarže.

81. Po sterilizácii sa má náplň skladovať kontrolovaným spôsobom v podmienkach odvetrávania, ktoré umožnia pokles zbytkov plynu a reakčných produktov na definovanú úroveň. Tento odvetrávací proces sa má validovať.

Filtrácia liekov, ktoré sa nemôžu sterilizovať v konečných obaloch

82. Samotná filtrácia sa nepovažuje za dostatočnú metódu, ak je možná sterilizácia v konečných obaloch. Vzhľadom k metódam, ktoré máme dnes k dispozícii, uprednostňuje sa sterilizácia parou. Ak sa výrobok nemôže sterilizovať v konečnom obale, roztoky alebo kvapaliny sa môžu filtrovať filtrami, ktorých nominálna veľkosť pórov je 0,22 mikrometrov (alebo menšia) alebo filtrami, ktorých schopnosť zachytávať mikroorganizmy je aspoň rovnocenná, a to do vopred vysterilizovaných nádob. Tieto filtre môžu odstrániť väčšinu baktérií a plesní, nie však všetky vírusy a mykoplazmy. Má sa preto zvážiť možnosť doplniť filtráciu nejakým stupňom tepelného ošetrenia.

83. Vzhľadom na možné dodatočné riziká filtračnej metódy v porovnaní s inými sterilizačnými postupmi, môže byť vhodné použiť ešte druhú filtráciu ďalším vysterilizovaným filtrom odstraňujúcim mikroorganizmy, ktorá je zaradená pred plnením. Záverečná filtrácia sa má robiť čo najbližšie k miestu plnenia.

84. Charakteristiky uvoľňovania vlákien z filtrov majú byť minimálne.

85. Neporušenosť sterilizujúceho filtra sa má overiť pred použitím a má sa potvrdiť aj bezprostredne po použití vhodným spôsobom, napríklad zmeraním tlaku, pri ktorom filter začne prepúšťať bublinky plynu (bubble point test), metódou difúzneho toku (diffusive flow) alebo testom poklesu tlaku (pressure hold test). Čas, ktorý je potrebný pri danom filtri na to, aby známy objem roztoku prešiel pri známom pretlaku cez filter, má sa určiť počas validácie a akékoľvek významné rozdiely počas rutínnej výroby sa majú zaznamenať a preveriť. Výsledky týchto kontrol sa majú uviesť v zázname o výrobe šarže. Neporušenosť filtrov pre kritické plyny a zavzdušňovacích filtrov sa má overovať po ich použití. Neporušenosť ostatných filtrov sa má overovať vo vhodných časových intervaloch.

86. Ten istý filter sa nemá používať dlhšie ako jeden pracovný deň, ak sa toto používanie nevalidovalo.

87. Filter nemá ovplyvňovať produkt tým, že by z neho odstraňoval niektorú zložku, alebo do nej sám uvoľňoval nejaké látky.

Závěrečné operácie

88. Uzatváranie primárnych obalov sa má uskutočňovať spôsobom, ktorý je validovaný. Obaly uzatvárané zatavením, napr. sklenené alebo plastové ampulky, sa majú podrobiť 100% kontrole utesnenia. Vzorky iných obalov sa majú kontrolovať na utesnenie vhodnými postupmi.

89. Pri primárnych obaloch, uzatváraných pod vákuom, sa má vhodným spôsobom skúšať, či zostávajú evakuované počas určitej, vopred stanovenej doby.

90. Naplnené primárne obaly s parenterálnymi výrobkami treba individuálne prezrieť, či nemajú vonkajšiu kontamináciu alebo jiné defekty. Ak sa optická kontrola robí voľným okom, musí sa robiť za vhodných a kontrolovaných podmienok osvetlenia a proti stanovenému pozadiu. Pracovníci optickej kontroly sa majú pravidelne podrobovať kontrole zraku, a to aj s okuliarmi, ak ich nosia, a počas uskutočňovania kontroly majú mať možnosť často prerušovať prácu. Ak sa používajú iné metódy prezerania, ako vizuálna kontrola, musí sa tento proces podrobiť validácii a funkcie používaného zariadenia sa musia v pravidelných intervaloch kontrolovať. Výsledky sa majú zaznamenávať.

Kontrola kvality

91. Na skúšku sterility, ktorá sa robí skúškou hotového výrobku, treba pozeráť len ako na poslednú kontrolu v celom rade kontrolných opatrení, ktorými sa má zabezpečiť sterilita. Skúška sa má validovať pre daný výrobok (výrobky).

92. Prípacom, v ktorých sa schválilo parametrické prepúšťanie, sa má venovať špeciálna pozornosť validácii a monitorovaniu celého výrobného procesu.

93. Vzorky odoberané na skúšku sterility majú byť reprezentatívne pre celú šaržu, pričom sa majú prednostne odoberať z tých častí šarže, kde sa dá predpokladať najväčšie riziko kontaminácie, napr.

- a) pri asepticky rozplňovaných výrobkoch majú byť medzi odobranými vzorkami aj obaly naplnené na začiatku a na konci šarže, a po každom významnejšom prerušení,
- b) pre výrobky tepelne sterilizované v konečných obaloch sa má zohľadniť odoberanie vzoriek z najchladnejšieho miesta náplne sterilizátora.